



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Glycopyrroniumbromid

Vom 20. September 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang.....	20
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen.....	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
5.1	Stellungnahme der Proveca Limited	32
5.2	Stellungnahme Professor Lücke.....	102
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.....	107
5.4	Stellungnahme PD Dr. Schröder	112
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	121
5.6	Stellungnahme Professor Rostasy/ Dr. Koch-Hogrebe	126
D.	Anlagen	130
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	130

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie152

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Glycopyrroniumbromid gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Abs.1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 VerfO.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glycopyrroniumbromid ist der 1. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden

kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) gemäß Fachinformation

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen ist:

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen unter anderem eine funktionelle Dysphagietherapie in Betracht, falls eine ausreichende Kooperationsfähigkeit gegeben ist.

Zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Weiterhin liegen keine Therapieempfehlungen in Leitlinien vor, die auf systematischen Reviews oder anderer methodisch hochwertiger Evidenzgrundlage basieren. Die zur Verfügung stehende Evidenz ist damit insgesamt limitiert. Es konnte keine hinreichende Evidenz für den langfristigen Gebrauch der nicht zugelassenen Therapieoptionen (anticholinerge Muscarinrezeptor-Antagonisten sowie die Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen) identifiziert werden. Daher sieht der G-BA bei der Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen keine Optionen für eine zielgerichtete Therapie, sondern erachtet die Therapie von Begleitsymptomen in Form von Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßig. Mögliche Therapiemaßnahmen von Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö stellen beispielsweise der Ausgleich von Flüssigkeitsverlust oder die Behandlung von Hautaffektionen dar. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.13 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid wie folgt bewertet:

Bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens Auswertungen aus drei Studien (Zeller 2012a, Mier 2000 und Zeller 2012b) vor. Die Zulassung von Glycopyrroniumbromid im Rahmen der Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erfolgte unter ausschließlicher Verwendung dieser bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur.

Zeller 2012a ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo. In diese Studie wurden 38 Patienten im Alter von 3 bis 23 Jahren mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung (mit motorischen und kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen, wobei für die Wirksamkeitsanalysen ausschließlich die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen < 18 Jahren herangezogen wurden (36 Patienten). Nach einer 8-tägigen Auswaschphase zuvor eingenommener Wirkstoffe mit Wirkung auf das cholinerge System wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Glycopyrroniumbromid oder Placebo randomisiert. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Titrationsphase zur Dosisoptimierung von Glycopyrroniumbromid sowie eine anschließende Erhaltungsphase von weiteren 4 Wochen.

Mier 2000 ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, Cross-over-Studie. In diese wurden 39 Patienten im Alter von 4 bis 19 Jahren mit Sialorrhö und einer neurologischen Erkrankung eingeschlossen. Nach einer Woche Beobachtung ohne Medikation wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Glycopyrroniumbromid oder Placebo zugeteilt. Nach 8 Wochen Therapie erfolgte eine 1-wöchige Auswaschphase und eine weitere 1-wöchige Beobachtungsphase. Danach erhielten die Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, für 8 Wochen Glycopyrroniumbromid, während die Patienten mit vorheriger Glycopyrroniumbromid-Gabe für 8 Wochen Placebo erhielten.

Zeller 2012b ist eine einarmige, offene Studie, die von 2007 bis 2008 an 28 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Es wurden 137 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer Sialorrhö, definiert durch Werte ≥ 5 auf dem Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) und neurologischer Erkrankung (mit motorischen und gegebenenfalls kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen und 24 Wochen mit Glycopyrroniumbromid behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Somit kann die Studie Zeller 2012b zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Sinne der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) sollten bei allen Patienten in beiden Studienarmen mögliche Therapiemaßnahmen bei Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö (z.B. Ausgleich von Flüssigkeitsverlust, Behandlung von Hautaffektionen oder die funktionelle Dysphagietherapie) erwogen werden. Für beide Studien gehen aus den Publikationen keine Angaben hervor, ob und, wenn ja, wie und in welchem Umfang die Studienteilnehmer eine begleitende, supportive Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. Dies konnte auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bzw. der mündlichen Anhörung nicht vollständig geklärt werden.

Aufgrund der chronischen neurologischen Erkrankungen besteht jedoch stets ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für das vom Anwendungsgebiet umfasste spezielle Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese im täglichen Leben notwendigen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen der Studien Zeller 2012a sowie Mier 2000 unterlassen worden wären. Trotz dieser Unsicherheiten hinsichtlich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien Zeller 2012a und Mier 2000 daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle in den Studien Zeller 2012a und Mier 2000 auf. Damit besteht im Hinblick auf die Mortalität kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS)

Die modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) erfasst gleichzeitig Frequenz und Schwere der Hypersalivation. Die Antwortmöglichkeiten reichen von 1 bis 9, wobei 1 „keine Hypersalivation/trockene Lippen und Kleidung“ und 9 „regelmäßige Hypersalivation/ häufiges Benässen von Kleidung, Händen und Gegenständen“ abbildet. Der Endpunkt mTDS zur Erfassung des patientenrelevanten Symptoms der Hypersalivation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studienergebnisse für den Endpunkt mTDS aus der Studie Mier 2000 können aufgrund methodischer Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle, verfügbar und ist damit nicht aussagekräftig.

Verwertbare Daten für den patientenrelevanten Endpunkt mTDS liegen nur für die Studie Zeller 2012a vor. Dabei können die Responderanalysen zum mTDS nicht berücksichtigt werden, da in den Zulassungsstudien Zeller 2012a und Mier 2000 unterschiedliche Responsekriterien verwendet wurden, die jeweils nicht validiert sind. Es werden zwei verschiedene Auswertungsstrategien zum mTDS dargestellt: die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die Ergebnisse aus dem statistischen Review der FDA. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Änderung des mTDS zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Die Werte bei Studienbeginn sind jedoch nur in den Unterlagen der FDA enthalten, wobei andere Änderungswerte berechnet wurden, was entsprechend auf eine abweichende Methodik schließen lässt. Beide Auswertungsstrategien zeigen für den Endpunkt mTDS einen gleichgerichteten signifikanten Effekt zugunsten von Glycopyrroniumbromid (Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] bzw. 1,42 [0,68; 2,16]). Auf dieser Basis kann nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden, wie groß das Ausmaß des Vorteils für den Patienten ist.

Das Ergebnis im Endpunkt mTDS wird daher insgesamt als nicht quantifizierbar eingestuft. Es liegen keine weiteren Daten für die Kategorie Morbidität vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurde weder im Rahmen der Studie Zeller 2012a noch der Studie Mier 2000 Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Es liegen damit für diese Endpunktkategorie keine auswertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

SUE, UE und Abbruch wegen UE

Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE, UE und Abbruch wegen UE wurden für die Studie Zeller 2012a deskriptiv Werte für beide Behandlungsgruppen berichtet. Für die Studie Mier 2000 liegen für den Endpunkt SUE keine auswertbaren Daten vor, während für UE bzw. Abbruch wegen UE hohe Werte in der Interventionsgruppe auftraten.

Die PT der Studie Zeller 2012a, die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen, umfassen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Somnolenz und Harnretention sowie die PT Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasenverstopfung, Husten und Ausschlag. In Bezug auf die Studie Mier 2000 umfassen die UE-Begriffe, für die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu verzeichnen war, Nebenwirkungen wie Verstopfung, Übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten, Harnverhalt, Gesichtsrötung und Verhaltensänderung sowie zusätzlich Erbrechen.

Bei den Nebenwirkungen verbleiben Unsicherheiten, sodass insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen kann.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.

In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien (Zeller 2012a, Mier 2000), in denen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Es bestehen für beide Studien Unsicherheiten in Bezug auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem sind beide Studien mit deutlichen methodischen Unsicherheiten behaftet: Neben den sehr geringen Patientenzahlen bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten.

Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Datenlage ist insgesamt begrenzt. Weiterhin fehlen Langzeitergebnisse zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid gänzlich.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 2800 – 3100 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet und wird insgesamt als tendenziell unterschätzt bewertet.

Insbesondere betrachtet der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für eine schwere Sialorrhö. Laut Fachinformation sind die neurologischen Erkrankungen als Grunderkrankung für die auftretende Symptomatik einer Sialorrhö jedoch nicht auf die Zerebralparese eingeschränkt. Gemäß der durch den pharmazeutischen Unternehmer angeführten Expertenmeinung weisen ca. 70 bis 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese auf. Eine Abschätzung des Anteils der Kinder und Jugendlichen mit Sialorrhö, die eine andere neurologische Grunderkrankung aufweisen ist aufgrund fehlender Quellenangaben jedoch nicht möglich. Insgesamt ist daher von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sialanar® (Wirkstoff: Glycopyrroniumbromid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003883/WC500213309.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycopyrroniumbromid sollte nur durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, insbesondere zu möglichen Nebenwirkungen, für medizinisches Fachpersonal sowie für Patienten bzw. Pflegepersonen zur Verfügung zu stellen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Das Dosierungsschema für Glycopyrronium richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 Mikrogramm/kg Glycopyrronium pro Dosis (entsprechend 16 Mikrogramm/kg Glycopyrroniumbromid pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 64 Mikrogramm/kg Körpergewicht Glycopyrronium oder 6 ml (1,9 mg Glycopyrronium, entsprechend 2,4 mg Glycopyrroniumbromid) dreimal täglich erfolgen, wobei die kleinere Dosis maßgeblich ist. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis beträgt 6 ml.

Da es sich um Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes (KG) handelt, wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“² zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht für die 3-Jährigen ist 16,2 kg, beziehungsweise für die 17-Jährigen 67,0 kg.

Für die relevante Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö) sollten Maßnahmen im Rahmen der BSC-Therapie für alle Patienten zum Einsatz kommen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glycopyrroniumbromid	3 x täglich, max. 24 Wochen/Jahr ³	168	504
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich		

² Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

³ Da keine publizierten Daten zur Langzeitsicherheit (> 24 Wochen) vorliegen, wird empfohlen, Sialanar mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Entsprechend wurde der Berechnung eine maximale Behandlungsdauer von 24 Wochen zugrunde gelegt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Dosierung/Tag	Einheiten/Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glycopyrroniumbromid	320 µg/ml	0,6 – 6,0 ml ⁴	1,8 – 18,0 ml	1 Lösung zum Einnehmen à 250 ml	302,4 – 3024,0 ml: 3 – 13 Packungen ⁵
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycopyrroniumbromid	631,77 €	1,77 €	34,37 €	595,63 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften

⁴ Die minimale Einzeldosis (0,6 ml) der Dosisstufe 1 für die unterste Gewichtskategorie beziehungsweise maximale Einzeldosis (6 ml) der Dosisstufe 5 für die oberste Gewichtskategorie wurde der Berechnung zugrunde gelegt und somit eine Spanne ermittelt.

⁵ Die Fachinformation weist eine Haltbarkeit nach Anbruch von 2 Monaten aus.

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem am 6. März 2017 eingegangenen Schreiben eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. April 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 3. Mai 2017 statt.

Am 28. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 6. August 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2018 28. August 2018 4. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Glycopyrroniumbromid

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

II. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycopyrroniumbromid wie folgt ergänzt:

Glycopyrroniumbromid

Beschluss vom: 20. September 2018
In Kraft getreten am: 20. September 2018
BAnz AT 24.10.2018 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2016):

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Zeller 2012a und Mier 2000: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo¹

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität				
Zeller 2012a	20	0 (0)	18	0 (0)
Mier 2000	39 ^a	0 (0)	39 ^a	0 (0)

¹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-22), Version 1.0, Stand: 27.06.2018

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid			Placebo			Intervention vs. Vergleich
	N	Werte Studie n- begin n MW (SD)	Änderung ^b Studien de MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte Studie n- begin n MW (SD)	Änderung ^b Studien de MW (SD) [95 %-KI]	Effekt [95 %-KI]; p-Wert ^c
Morbidität							
Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) ^c							
Zeller 2012a ^d (Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4A)	19	– ^e	3,94 (1,95) [2,97; 4,91]	17	– ^e	0,71 (2,14) [–0,43;1,84]	k. A.; < 0,0001 Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] ^f
Zeller 2012a ^d (Statistisches Review der FDA)	19	6,85 ^g (k. A.)	3,68 (2,23) [k. A.] Wert: 3,18 ^g	17	5,73 ^g (k. A.)	0,61 (1,97) [k. A.] Wert: 5,12 ^h	k. A.; 0,0005 ⁱ Hedges' g: 1,42 [0,68; 2,16] ^e
Mier 2000 ^k	keine verwertbaren Daten ^l						
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid			Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		
Nebenwirkungen							
UE							
Zeller 2012a	20	20 (100,0)		18	15 (83,3)		
Mier 2000	36 ^m	25 (69)		30 ^m	5 (17)		
SUE							
Zeller 2012a	20	1 (5,0)		18	0 (0)		
Mier 2000	39 ^a	k. A.		39 ^a	k. A.		
Abbruch wegen UE							
Zeller 2012a	20	1 (5,0)		18	1 (5,6 ^f)		
Mier 2000	39 ⁿ	7 (17,9 ^f)		39 ⁿ	1 (2,6 ^f)		

Endpunktkategorie Endpunkt Studie PT ^o	Glycopyrroniumbromid	Placebo
	Patienten mit Ereignis n (%) N=20	Patienten mit Ereignis n (%) N=18
Nebenwirkungen²		
Häufige UE		
Zeller 2012a ^p		
Erbrechen	6 (30,0)	2 (11,1)
Mundtrockenheit	8 (40,0)	2 (11,1)
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	0 (0)
Somnolenz	3 (15,0)	5 (27,8)
Harnretention	3 (15,0)	0 (0)
Nasenverstopfung	6 (30,0)	1 (5,6)
Husten	0 (0)	2 (11,1)
Ausschlag	0 (0)	2 (11,1)
Endpunktkategorie Endpunkt Studie UE-Begriff ^p	Glycopyrroniumbromid	Placebo
	Patienten mit Ereignis n (%) N=39 ^q	Patienten mit Ereignis n (%) N=39 ^q
Nebenwirkungen²		
Häufige UE		
Mier 2000		
Verhaltensänderung ^r	9 (23)	1 ^s (3)
Verstopfung	7 (18)	0 (0)
Übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten	7 (18)	0 (0)
Harnverhalt	5 (13)	0 (0)
Gesichtsrötung	4 ^s (10)	0 (0)
Erbrechen	4 ^s (10)	0 (0)
<p>a: Mier 2000 ist eine Cross-over-Studie. Es sollten alle randomisierten Patienten im Laufe der Studie sowohl Glycopyrroniumbromid als auch Placebo erhalten. Die Angabe zu Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während der Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme.</p> <p>b: ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung</p> <p>c: Die Responderanalysen zum mTDS werden nicht dargestellt, da sie mit starken Unsicherheiten belastet sind.</p> <p>d: An den Tagen mit mTDS-Erhebung fanden 4 Erhebungen durch die pflegende Person statt. Die erste um 7 Uhr vor der ersten Dosis, die anderen jeweils 1–2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid / Placebo. Der mTDS-Wert für den Tag der Erhebung ist der Mittelwert der letzten 3 Erhebungen dieses Tages.</p> <p>e: Die vom pharmazeutischen Unternehmer in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zur Änderung zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Angaben zu den Werten zu Studienbeginn liegen in der Publikation nicht vor. Die Angaben in Modul 4 A zu den Werten bei Studienbeginn entsprechen Angaben in den Unterlagen der FDA, in denen allerdings andere Änderungswerte berechnet wurden und somit offenbar eine abweichende Methodik benutzt wurde.</p> <p>f: Berechnung des IQWiG</p> <p>g: Für den mTDS-Wert zu Studienbeginn wurden von den pflegenden Personen 3-mal täglich Werte an 2 verschiedenen Tagen innerhalb von 9 Tagen vor Randomisierung erhoben. Der angegebene Wert zu</p>		

² Es werden für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nur PT bzw. UE-Begriffe dargestellt, die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen.

Studienbeginn ist der Wert des letzten Tages vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
h: Wenn einer der 3 Werte zu Woche 8 bzw. dem letzten Erhebungszeitpunkt fehlte, wurde der fehlende Wert durch den entsprechenden Wert des vorangegangenen Erhebungstages ersetzt. Fehlende Erhebungen eines ganzen Tages wurden durch LOCF ersetzt. Bei Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit wurde durch WOCF ersetzt.
i: ANCOVA (Wert zu Studienbeginn als Kovariate)
k: mTDS-Werte wurden am Nachmittag 2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid / Placebo mittels eines Telefonats eines wissenschaftlichen Assistenten mit den Eltern erhoben.
l: In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle angegeben.
m: Laut Publikation bezogen auf 36 Kinder während der Einnahme von Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 Kinder während der Einnahme von Placebo. Es liegen keine Angaben dazu vor, warum nicht jeweils 39 Kinder betrachtet werden.
n: Aus der Publikation geht nicht eindeutig hervor, ob sich die Angabe auf die 39 randomisierten Patienten oder auf die 36 unter Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 unter Placebo bezieht. Bei der Berechnung des Prozentsatzes wurde N = 39 verwendet.
o: MedDRA-Version 10.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
p: UE wurden sowohl von den pflegenden Personen als auch von Ärzten erhoben.
q: Die Angabe zu Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme.
r: beinhaltet Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Reizbarkeit, Stimmungswechsel, Temperamentsausbrüche, explosives Verhalten, Überempfindlichkeit, Ernsthaftigkeit, Traurigkeit, häufiges Weinen, Angst
s: Berechnung des IQWiG aus der Prozentangabe

FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mBMRS: Modified Behavioral and Medical Rating Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mTDS: Modified Teacher's Drooling Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WOCF: Worst Observation Carried Forward

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 2800 – 3100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sialanar® (Wirkstoff: Glycopyrroniumbromid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003883/WC500213309.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycopyrroniumbromid sollte nur durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, insbesondere zu möglichen Nebenwirkungen, für medizinisches Fachpersonal sowie für Patienten bzw. Pflegepersonen zur Verfügung zu stellen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glycopyrroniumbromid	1.786,89 – 7.743,19 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.09.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Glycopyrroniumbromid**

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycopyrroniumbromid wie folgt ergänzt:

Glycopyrroniumbromid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2016):

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Zeller 2012a und Mier 2000: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo¹

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität				
Zeller 2012a	20	0 (0)	18	0 (0)
Mier 2000	39 ^a	0 (0)	39 ^a	0 (0)

¹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-22), Version 1.0, Stand: 27. Juni 2018



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid			Placebo			Intervention vs. Vergleich Effekt [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b Studien- ende MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b Studien- ende MW (SD) [95 %-KI]	
Morbidität							
Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS)^c							
Zeller 2012a ^d (Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4A)	19	– ^e	3,94 (1,95) [2,97; 4,91]	17	– ^e	0,71 (2,14) [–0,43; 1,84]	k. A.; < 0,0001 Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] ^f
Zeller 2012a ^d (Statistisches Review der FDA)	19	6,85 ^g (k. A.)	3,68 (2,23) [k. A.] Wert: 3,18 ^g	17	5,73 ^g (k. A.)	0,61 (1,97) [k. A.] Wert: 5,12 ^h	k. A.; 0,0005 ⁱ Hedges' g: 1,42 [0,68; 2,16] ^g
Mier 2000 ^k	keine verwertbaren Daten ^l						
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid			Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		
Nebenwirkungen							
UE							
Zeller 2012a	20	20 (100,0)		18	15 (83,3)		
Mier 2000	36 ^m	25 (69)		30 ^m	5 (17)		
SUE							
Zeller 2012a	20	1 (5,0)		18	0 (0)		
Mier 2000	39 ^a	k. A.		39 ^a	k. A.		
Abbruch wegen UE							
Zeller 2012a	20	1 (5,0)		18	1 (5,6 ^l)		
Mier 2000	39 ⁿ	7 (17,9 ^l)		39 ⁿ	1 (2,6 ^l)		
Endpunktkategorie Endpunkt Studie PT ^o	Glycopyrroniumbromid			Placebo			
	Patienten mit Ereignis n (%) N = 20			Patienten mit Ereignis n (%) N = 18			
Nebenwirkungen²							
Häufige UE							
Zeller 2012^p							
Erbrechen	6 (30,0)			2 (11,1)			
Mundtrockenheit	8 (40,0)			2 (11,1)			
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)			0 (0)			
Somnolenz	3 (15,0)			5 (27,8)			
Harnretention	3 (15,0)			0 (0)			
Nasenverstopfung	6 (30,0)			1 (5,6)			
Husten	0 (0)			2 (11,1)			
Ausschlag	0 (0)			2 (11,1)			

² Es werden für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nur PT bzw. UE-Begriffe dargestellt, die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie UE-Begriff ^a	Glycopyrroniumbromid	Placebo
	Patienten mit Ereignis n (%) N = 39 ^d	Patienten mit Ereignis n (%) N = 39 ^d
Nebenwirkungen ²		
Häufige UE		
Mier 2000		
Verhaltensänderung ^f	9 (23)	1 ^g (3)
Verstopfung	7 (18)	0 (0)
Übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten	7 (18)	0 (0)
Harnverhalt	5 (13)	0 (0)
Gesichtsrötung	4 ^h (10)	0 (0)
Erbrechen	4 ^h (10)	0 (0)

a: Mier 2000 ist eine Cross-over-Studie. Es sollten alle randomisierten Patienten im Laufe der Studie sowohl Glycopyrroniumbromid als auch Placebo erhalten. Die Angabe zu Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während der Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme.

b: ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung

c: Die Responderanalysen zum mTDS werden nicht dargestellt, da sie mit starken Unsicherheiten belastet sind.

d: An den Tagen mit mTDS-Erhebung fanden 4 Erhebungen durch die pflegende Person statt. Die erste um 7 Uhr vor der ersten Dosis, die anderen jeweils 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid / Placebo. Der mTDS-Wert für den Tag der Erhebung ist der Mittelwert der letzten 3 Erhebungen dieses Tages.

e: Die vom pharmazeutischen Unternehmer in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zur Änderung zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Angaben zu den Werten zu Studienbeginn liegen in der Publikation nicht vor. Die Angaben in Modul 4 A zu den Werten bei Studienbeginn entsprechen Angaben in den Unterlagen der FDA, in denen allerdings andere Änderungswerte berechnet wurden und somit offenbar eine abweichende Methodik benutzt wurde.

f: Berechnung des IQWiG

g: Für den mTDS-Wert zu Studienbeginn wurden von den pflegenden Personen 3-mal täglich Werte an 2 verschiedenen Tagen innerhalb von 9 Tagen vor Randomisierung erhoben. Der angegebene Wert zu Studienbeginn ist der Wert des letzten Tages vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

h: Wenn einer der 3 Werte zu Woche 8 bzw. dem letzten Erhebungszeitpunkt fehlte, wurde der fehlende Wert durch den entsprechenden Wert des vorangegangenen Erhebungstages ersetzt. Fehlende Erhebungen eines ganzen Tages wurden durch LOCF ersetzt. Bei Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit wurde durch WOCF ersetzt.

i: ANCOVA (Wert zu Studienbeginn als Kovariate)

k: mTDS-Werte wurden am Nachmittag 2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid/Placebo mittels eines Telefonats eines wissenschaftlichen Assistenten mit den Eltern erhoben.

l: In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle angegeben.

m: Laut Publikation bezogen auf 36 Kinder während der Einnahme von Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 Kinder während der Einnahme von Placebo. Es liegen keine Angaben dazu vor, warum nicht jeweils 39 Kinder betrachtet werden.

n: Aus der Publikation geht nicht eindeutig hervor, ob sich die Angabe auf die 39 randomisierten Patienten oder auf die 36 unter Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 unter Placebo bezieht. Bei der Berechnung des Prozentsatzes wurde N = 39 verwendet.

o: MedDRA-Version 10.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.

p: UE wurden sowohl von den pflegenden Personen als auch von Ärzten erhoben.

q: Die Angabe zu Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme.

r: beinhaltet Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Reizbarkeit, Stimmungswechsel, Temperamentsausbrüche, explosives Verhalten, Überempfindlichkeit, Ernsthaftigkeit, Traurigkeit, häufiges Weinen, Angst.

s: Berechnung des IQWiG aus der Prozentangabe

FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mBMRS: Modified Behavioral and Medical Rating Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mTDS: Modified Teacher's Drooling Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WOCF: Worst Observation Carried Forward

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 2 800 bis 3 100 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sialanar® (Wirkstoff: Glycopyrroniumbromid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003883/WC500213309.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycopyrroniumbromid sollte nur durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, insbesondere zu möglichen Nebenwirkungen, für medizinisches Fachpersonal sowie für Patienten bzw. Pflegepersonen zur Verfügung zu stellen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glycopyrroniumbromid	1 786,89 – 7 743,19 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glycopyrroniumbromid
- **Handelsname:** Sialanar®
- **Therapeutisches Gebiet:** Sialorrhö (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Proveca Limited

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.07.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.07.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-04-01-D-352)

- [Modul 1 \(663,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2354/2018-04-01_Modul1_Glycopyrroniumbromid.pdf)
- [Modul 2 \(537,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2355/2018-04-01_Modul2_Glycopyrroniumbromid.pdf)
- [Modul 3 \(2,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2356/2018-04-01_Modul3A_Glycopyrroniumbromid.pdf)
- [Modul 4 \(2,7 MB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2357/2018-04-01-Modul4A-Glycopyrroniumbromid.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(505,5 kB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen ist:

- - Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: April 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.07.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(378,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2358/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Glycopyrroniumbromid-D-352.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.07.2018
- Mündliche Anhörung: 06.08.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92

Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.07.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Glycopyrroniumbromid%20-%202018-04-01-D-352>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glycopyrroniumbromid - 2018-04-01-D-352*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.08.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.08.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Glycopyrroniumbromid**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Proveca Limited	23.07.2018
Prof. Lücke, Ruhr-Universität Bochum	20.07.2018
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., PD Dr. Steffen	20.07.2018
PD Dr. Schröder, Haunersches Kinderspital München	20.07.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.07.2018
Prof. Rostasy, Dr. Koch-Hogrebe, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln	23.07.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Proveca Limited						
Shaw, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Niederhoff, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Walzer, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Burgardt, Hr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Chisholm, Fr. (Dolmetscherin)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Demircan, Fr. (Dolmetscherin)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.						
Steffen, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
PD Dr. Schröder, Haunersches Kinderspital München						
Schröder, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Proveca Limited

Datum	23. Juli 2018
Stellungnahme zu	Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)
Stellungnahme von	Proveca Limited Neo, Charlotte Street, Manchester, M1 4ET Großbritannien

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Sialanar® mit dem Wirkstoff Glycopyrroniumbromid ist seit dem 15.09.2016 durch die European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Art. 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 als sog. „PUMA“-Arzneimittel zugelassen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.</p> <p>Mit Sialanar® steht damit erstmalig eine zugelassene Therapieoption für die betroffenen Kinder zur Verfügung, also ein geprüfetes und qualitätsgesichertes Arzneimittel, welches der Pharmakovigilanz unterlag.</p> <p>Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens ein Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht.</p> <p>Nachfolgend nutzt die Proveca Limited (im Folgenden als „Proveca“ bezeichnet) die Gelegenheit, zur inzwischen veröffentlichten Dossierbewertung von Glycopyrroniumbromid durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 02.07.2018 Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Proveca hat in dem Dossier zur Nutzenbewertung einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation angestrebt.</p> <p>Das Ergebnis der Nutzenbewertung des IQWiG vom 02.07.2018 kommt aber zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei, da nach Auffassung des IQWiG die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in Gestalt einer Best Supportive Care (kurz: BSC) in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt worden wäre. Proveca bedauert, dass die regulatorische Besonderheit und therapeutische Bedeutsamkeit von Sialanar[®] als sog. PUMA-Arzneimittel in der Bewertung des IQWiG nicht anerkannt wird.</p> <p>Im Folgenden wird kurz zu den folgenden allgemeinen Aspekten Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Regulatorische und klinische Sondersituation von Sialanar[®] als PUMA-Arzneimittel (Paediatric Use Marketing Authorisation)2. Berücksichtigung der Studien bei der Nutzenbewertung <ol style="list-style-type: none">1. Regulatorische und klinische Sondersituation von Sialanar[®] als sog. PUMA-Arzneimittel (Paediatric Use Marketing Authorisation)	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sialanar® ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen und erhielt somit eine sog. PUMA-Zulassung (Paediatric Use Marketing Authorisation), also eine Genehmigung zur ausschließlichen Verabreichung eines bekannten Wirkstoffs ohne Patentschutz oder ergänzendem Schutzzertifikat an pädiatrische Bevölkerungsgruppen.</p> <p>Bei Sialanar® handelt es sich um ein speziell für Kinder entwickeltes und zugelassenes Arzneimittel, welches eine kindgerechte Zusammensetzung und Darreichungsform aufweist sowie eine anwenderfreundliche Applikation erlaubt. Der Wirkstoff von Sialanar® ist Glycopyrroniumbromid, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Anticholinergika bezeichnet werden. Anticholinergika sind Wirkstoffe, die die Signalübertragung zwischen Nervenzellen blockieren oder einschränken. Durch diese verminderte Signalübertragung kann die Aktivität speichelproduzierender Zellen reduziert werden. (European Medicine Agency (EMA), 2017).</p> <p>Die Wirkung von Glycopyrroniumbromid zur Verminderung der Speichelsekretion ist seit 40 Jahren bekannt und wird seitdem „Off-label“ eingesetzt (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).</p>	

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Art der Anwendung außerhalb des genehmigten Anwendungsgebiets kommt häufig insbesondere in der pädiatrischen Population vor und stellt sowohl den Arzt als auch die Eltern des zu behandelnden Kindes vor rechtliche sowie praktische Probleme. Dazu zählen zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none">• Spezielle ärztliche Aufklärung im Vorfeld der Therapie ist notwendig• Ausdrückliche Einverständniserklärung der Eltern ist erforderlich• Genaue Dosierung kann nicht immer gewährleistet werden• Systematische Pharmakovigilanz ist in der Regel ebenfalls problematisch <p>Der Gesetzgeber reagierte auf zulassungsüberschreitende Einsätze der Arzneimittel in der Pädiatrie und die damit verbundene Problematik mit dem Erlass der „Verordnung über Kinderarzneimittel“ (Pediatric Regulation EC/1901/2006 (Europäische Union (EU), 2006). Ziel dieser Verordnung ist es, die Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel speziell für die pädiatrische Population für pharmazeutische Unternehmer verpflichtend zu machen.</p> <p>Die Zulassungsstudien an Kindern unterliegen jedoch strengeren ethischen Bewertungskriterien, so ist die Studienpopulation möglichst klein zu wählen und unnötige Studien sind zu vermeiden. Damit stehen die Hersteller besonderen Herausforderungen gegenüber.</p> <p>Infolgedessen ist den pharmazeutischen Unternehmen häufig nur ein limitiertes Studienprogramm in der pädiatrischen Population zur</p>	

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datenerhebung erlaubt. Das wird auch am Beispiel von Buccolam® - einem Arzneimittel zur Behandlung langer anhaltender, akuter Krampfanfälle bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen - deutlich, in welcher eine arzneimittelrechtliche Zulassung bereits auf Basis einer Phase-II-Studie erfolgte (European Medicine Agency (EMA), 2011).</p> <p>Mit Entwicklung von Sialanar® liegt nun endlich ein spezifisch für Kinder zugelassenes Arzneimittel vor und stellt somit eine Behandlungsoption mit Rechtssicherheit dar. Es ist ein Therapeutikum, welches spezifisch für Kinder zugelassen wurde und eine kindgerechte und anwenderfreundliche Zusammensetzung und Applikationsform und zudem eine flexible, gleichzeitig genaue Dosierung bietet.</p> <p>Die patientenindividuelle Dosierung von Sialanar® erfolgt mithilfe einer Applikationsspritze und einem Spritzenadapter. Sialanar® kann auch für Kinder mit sondenbasierter Ernährung genutzt werden; eine wichtige Überlegung, da einige Kinder mit neurologischen Erkrankungen auf diese Weise ernährt werden. Zudem existiert für Sialanar® neben der Packungsbeilage adaptiertes Informationsmaterial speziell für pflegende Personen. Darin werden relevante Fragen wie Überdosierung verständlich und ausführlich geklärt und die Applikation detailliert erläutert.</p> <p>Die EMA hat in der Gesamtschau aller Effekte ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Anwendung bei Kindern gesehen und auf dieser Basis letztendlich die Zulassung für Sialanar® ausgesprochen. Mit den Studien liegen nachgewiesen aussagekräftige Daten (aus zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studien)</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und zum Sicherheitsprofil von Sialanar® vor. Neben der vorgelegten Evidenz sollten die kindgerechte Zusammensetzung und Darreichungsform sowie die anwenderfreundliche Applikationsform, die eine flexible Dosierung erlaubt, bei der Bewertung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p> <p>Bedauerlicherweise berücksichtigt die derzeitige Rechts- und Verordnungslage weder in § 35a SGB V noch in der AMNutzenv oder in den Vorgaben des 5. Kapitels der VerFO diese oben genannten regulatorischen und therapeutischen Besonderheiten von PUMA-Arzneimitteln. Schon im Gesetzgebungsverfahren war bereits von vielen Seiten die Forderung erhoben worden, diese Arzneimittel analog den Orphan Drugs im Verfahren zu privilegieren, um dem hohen „medical need“ und den Besonderheiten der diesen Arzneimitteln zugrundeliegenden Zulassungsverfahren angemessen abzubilden. Es handelt sich letztlich sowohl bei PUMA-Arzneimitteln als auch bei Orphan Drugs um Präparate, die einem sehr kleinen Kreis von Patienten mit schwersten Erkrankungen zugutekommen, da diese Patienten mit den bisherigen Therapieoptionen nicht oder nicht ausreichend behandelt werden konnten. Obschon der Wirkstoff von Sialanar®, Glycopyrroniumbromid, seit langem in der medizinischen Wissenschaft bekannt ist und mit Erfolg angewandt wird und für Sialanar® durch die erteilte PUMA-Zulassung der positive Nutzen für die in Rede stehende Patientenpopulation bestätigt und damit der hohe „medical need“ in der in-label-Anwendung eines solchen Präparates bekräftigt wurde, muss Sialanar® dennoch einschränkungslos das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen. Das sehr aufwändige</p>	<p>Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungs- und Zulassungsverfahren, das Sialanar® als PUMA-Arzneimitteln bereits erfolgreich durchlaufen hat, stellt unserer Ansicht nach einen ausreichenden Beleg für die Evidenz und den Nutzen dieses Arzneimittels in seiner Indikation dar. Der G-BA ist gemäß § 7 Abs. 2 AMNutzenvV gehalten, bei seiner Bewertung des Zusatznutzens den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln nicht zu widersprechen. Mit dieser Bindungswirkung stünde es nicht in Einklang, wenn die Studien, die Grundlage für die Entscheidung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens waren, im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens keine Berücksichtigung finden würden.</p> <p>Die Nichtanerkennung der vorgelegten Evidenz würde zudem gegen § 5 Abs. 3 Satz 3 AMNutzenvV verstoßen. Darin heißt es, dass für die erstmalige Nutzenbewertung „grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen“ sind. Dies bestätigt, dass die zulassungsrelevanten Endpunkte auch für das Nutzenbewertungsverfahren vorgeflich sind. Im konkreten Fall beruht die Wirksamkeitsbeurteilung und auch die Anerkennung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Sialanar® durch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf denselben Studien, auf die sich Proveca auch im Nutzenbewertungsverfahren stützt. Da diese Studiendaten entscheidend das Wirksamkeitsurteil der EMA tragen, würde eine Negierung dieser Punkte im Nutzenbewertungsverfahren den Feststellungen der Zulassungsbehörde widersprechen.</p> <p>Von daher plädieren wir auch an dieser Stelle dafür, dass der G-BA der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf EU-Ebene bereits erfolgten Einschätzung von Sialanar® folgt, damit der regulatorischen Sondersituation von Sialanar® als PUMA-Arzneimittel bei der frühen Nutzenbewertung Rechnung trägt und deshalb von der Einschätzung des IQWiG bezüglich des Zusatznutzens abweicht.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Trotz der bestehenden grundsätzlichen Einbeziehung von PUMA-Arzneimitteln in den Anwendungsbereich des § 35a SGB V ist vorliegend eine Berücksichtigung der regulatorischen und der klinischen Sondersituation bei der Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) sachgerecht. Im Einklang mit der positiven Entscheidung der EMA über die Zulassung von Sialanar® als sog. PUMA-Arzneimittel ist der Zusatznutzen des Arzneimittels bereits durch die Zulassung als belegt anzusehen.</p> <p>2. Berücksichtigung randomisierter kontrollierter Studien für die Nutzenbewertung</p> <p><u>Darstellung im Bewertungsbericht des IQWiG:</u></p> <p>Die von Proveca vorgelegten Studien wurden für die Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) als nicht geeignet angesehen, da in keiner der 3 Studien die vom G-BA festgelegte zweckmäßige</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens Auswertungen aus drei Studien (Zeller 2012a, Mier 2000 und Zeller 2012b) vor. Die Zulassung von Glycopyrroniumbromid im Rahmen der Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erfolgte unter ausschließlicher Verwendung dieser bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur.</p> <p>Zeller 2012a ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo. In diese Studie wurden 38 Patienten im Alter von 3 bis 23 Jahren mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung (mit motorischen und kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen, wobei für die Wirksamkeitsanalysen ausschließlich die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen < 18 Jahren herangezogen wurden (36 Patienten). Nach einer 8-tägigen Auswaschphase zuvor eingenommener Wirkstoffe mit Wirkung auf das cholinerge System wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie in Gestalt einer BSC umgesetzt wurde, obwohl Therapieoptionen im Sinne der ZVT, wie bspw. die funktionelle Dysphagietherapie, existieren.</p> <p><u>Standpunkt von Proveca:</u></p> <p>Die von Proveca vorgelegten Studien liefern zu berücksichtigende Aspekte, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) beitragen.</p> <p><u>Erläuterungen zum Standpunkt von Proveca:</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) legt Proveca im Abschnitt 4.3.1 „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ die Ergebnisse der Studien von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) vor, welches beide randomisierte kontrollierte Studien sind. (Mier et al., 2000, Zeller et al., 2012a)</p> <p>Der G-BA hat in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-029) "Best Supportive Care" (BSC) als die Therapie definiert, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ermöglicht. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017) Diese Definition beschreibt klar, dass Best Supportive Care durchaus patientenindividuell unterschiedlich sein und aus verschiedenen Therapieelementen bestehen kann.</p>	<p>Glycopyrroniumbromid oder Placebo randomisiert. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Titrationsphase zur Dosisoptimierung von Glycopyrroniumbromid sowie eine anschließende Erhaltungsphase von weiteren 4 Wochen.</p> <p>Mier 2000 ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, Cross-over-Studie. In diese wurden 39 Patienten im Alter von 4 bis 19 Jahren mit Sialorrhö und einer neurologischen Erkrankung eingeschlossen. Nach einer Woche Beobachtung ohne Medikation wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Glycopyrroniumbromid oder Placebo zugeteilt. Nach 8 Wochen Therapie erfolgte eine 1-wöchige Auswaschphase und eine weitere 1-wöchige Beobachtungsphase. Danach erhielten die Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, für 8 Wochen Glycopyrroniumbromid, während die Patienten mit vorheriger Glycopyrroniumbromid-Gabe für 8 Wochen Placebo erhielten.</p> <p>Zeller 2012b ist eine einarmige, offene Studie, die von 2007 bis 2008 an 28 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Es wurden 137 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer Sialorrhö, definiert durch Werte ≥ 5 auf dem Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) und neurologischer Erkrankung (mit motorischen und gegebenenfalls kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen und 24 Wochen mit Glycopyrroniumbromid behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Somit kann die Studie Zeller 2012b zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine ganzheitliche Behandlung (multidisziplinäres Therapieprogramm) kann auch, im Sinne des Good Clinical Practice, im Rahmen klinischer Studien unter Verwendung einer Placebobehandlung angenommen werden. Dabei erhalten beide Therapiearme neben der Studienmedikation bzw. Placebo die zugrundeliegende Best Supportive Care im Sinne einer ganzheitlichen Behandlungsstrategie.</p> <p>In Ermangelung zugelassener medikamentöser Therapien oder möglichem Nicht-Ansprechen auf jedwede Therapie, sei sie medikamentös oder nicht-medikamentös (z. B. funktional) kann aus Sicht von Proveca auch „keine spezifische Therapie“ für den individuellen Patienten Best Supportive Care sein, im Sinne des einzig Möglichen.</p> <p>Hinsichtlich der kontrollierten, randomisierten Studien von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) ist festzuhalten, dass in beiden Studien nicht-medikamentöse Therapieverfahren wie Logopädie, Schlucktherapie/funktionale Dysphagietherapie oder Physiotherapie nicht als Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie aufgeführt werden. Ausschlusskriterien bezüglich therapeutischer Behandlungsoptionen der Sialorrhö waren im Fall von Zeller et al. (2012a) nur cholinerge bzw. anticholinerge Vormedikation in einem bestimmten Zeitraum vor Studienbeginn (Zeller et al., 2012a). Im Umkehrschluss ist also davon auszugehen, dass alle Patienten während der Studie Best Supportive Care im Sinne der Beschreibung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017), aus dem Portfolio nicht-medikamentöser Therapiemöglichkeiten erhielten oder keine spezifische Therapie erhielten, was im Einzelfall auch die beste, weil</p>	<p>Im Sinne der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) sollten bei allen Patienten in beiden Studienarmen mögliche Therapiemaßnahmen bei Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö (z.B. Ausgleich von Flüssigkeitsverlust, Behandlung von Hautaffektionen oder die funktionelle Dysphagietherapie) erwogen werden. Für beide Studien gehen aus den Publikationen keine Angaben hervor, ob und, wenn ja, wie und in welchem Umfang die Studienteilnehmer eine begleitende, supportive Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. Dies konnte auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bzw. der mündlichen Anhörung nicht vollständig geklärt werden.</p> <p>Aufgrund der chronischen neurologischen Erkrankungen besteht jedoch stets ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für das vom Anwendungsgebiet umfasste spezielle Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese im täglichen Leben notwendigen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen der Studien Zeller 2012a sowie Mier 2000 unterlassen worden wären. Trotz dieser Unsicherheiten hinsichtlich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien Zeller 2012a und Mier 2000 daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzig zur Verfügung stehende Option war. Zum anderen war schwere Sialorrhö ein Einschlusskriterium in beiden Studien, so dass zudem davon ausgegangen werden kann, dass die individuellen Therapieelemente der Best Supportive Care zur Symptomlinderung der schweren Sialorrhö nicht ausreichend waren.</p> <p>Kinder und Jugendliche mit schwerer Sialorrhö und chronischen neurologischen Erkrankungen wie der Zerebralparese nehmen in der Regel an einem multidisziplinären Therapieprogramm teil, welches einem Best Supportive Care Ansatz entspricht und in vielen Fällen in spezialisierten Einrichtungen wie Universitätskrankenhäusern oder sozialpädiatrischen Zentren initiiert wird. Es kann neben medikamentösen, und damit bis zur Zulassung von Sialanar® nicht zugelassenen Therapien, funktionelle Therapieoptionen wie bspw. Logopädie umfassen, die in der Regel außerhalb von Facheinrichtungen und anstatt dessen in Versorgungseinrichtungen wie Kindergärten, speziellen Schulen oder Kindertagesstätten durchgeführt werden.</p> <p>Für Patient und pflegende Person bedeutet die therapeutische Führung an den genannten überwiegend in Ballungszentren angesiedelten Zentren einen erschwerten Zugang zu einer adäquaten Therapie der schweren Sialorrhö im Sinne einer Best Supportive Care, so dass geschätzt bei nur einem Viertel der ohnehin kleinen Population von pädiatrischen bzw. adoleszenten Patienten mit einer chronischen neurologischen Erkrankung und schwerer Sialorrhö ein multidisziplinäres Therapiekonzept erfolgt.</p>	

Stellungnehmer: Proveca Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es besteht folglich ein Bedarf an einer effektiven, auf die Bedürfnisse der Pädiatrie zugeschnittenen und zugelassenen Therapie, die einen niederschweligen Zugang zu einer bestmöglichen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit einer chronischen neurologischen Erkrankung ermöglicht, und der bis zur Zulassung von Sialanar® in Deutschland nicht gedeckt war.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Proveca hat im vorliegenden Dossier die beste verfügbare Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt und deshalb auch einen Hinweis für einen positiven Zusatznutzen abgeleitet. § 5 Abs. 3 Satz 5 AMNutzenV sieht vor, dass Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind, wenn es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Dieses ist bei Sialanar® der Fall. Deshalb ist vorliegend auf Basis der verfügbaren Evidenz zu entscheiden und insoweit die Erkenntnisse aus den vorgelegten Studien zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abschnitt 2.1 S. 4</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fest:</p> <p><i>„In keiner der 3 Studien ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) umgesetzt, obwohl Therapieoptionen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie beispielsweise die funktionelle Dysphagietherapie, existieren. Die vom pU vorgelegten Studien sind daher zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Der G-BA hat in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-029) "Best Supportive Care" (BSC) als die Therapie definiert, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ermöglicht</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Sinne der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) sollten bei allen Patienten in beiden Studienarmen mögliche Therapiemaßnahmen bei Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö (z.B. Ausgleich von Flüssigkeitsverlust, Behandlung von Hautaffektionen oder die funktionelle Dysphagietherapie) erwogen werden. Für beide Studien gehen aus den Publikationen keine Angaben hervor, ob und, wenn ja, wie und in welchem Umfang die Studienteilnehmer eine begleitende, supportive Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. Dies konnte auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bzw. der mündlichen Anhörung nicht vollständig geklärt werden.</p> <p>Aufgrund der chronischen neurologischen Erkrankungen besteht jedoch stets ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für das vom Anwendungsgebiet umfasste spezielle Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese im täglichen Leben notwendigen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen der Studien Zeller 2012a sowie Mier 2000 unterlassen worden wären. Trotz dieser Unsicherheiten hinsichtlich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien Zeller 2012a und Mier 2000 daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017) Diese Definition beschreibt klar, dass Best Supportive Care durchaus patientenindividuell unterschiedlich sein und aus verschiedenen Therapieelementen bestehen kann.</p> <p>Eine ganzheitliche Behandlung (multidisziplinäres Therapieprogramm) kann auch, im Sinne des Good Clinical Practice, im Rahmen klinischer Studien unter Verwendung einer Placebobehandlung angenommen werden. Dabei erhalten beide Therapiearme neben der Studienmedikation bzw. Placebo die zugrundeliegende Best Supportive Care im Sinne einer ganzheitlichen Behandlungsstrategie.</p> <p>In den Studien von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) sind nicht-medikamentöse Therapieverfahren wie Logopädie, Schlucktherapie/funktionale Dysphagietherapie oder Physiotherapie nicht als Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie aufgeführt. Ausschlusskriterien bezüglich therapeutischer Behandlungsoptionen der Sialorrhö waren im Fall von Zeller et al. (2012a) nur cholinerge bzw. anticholinerge Vormedikation in einem bestimmten Zeitraum vor Studienbeginn (Zeller et al., 2012a). Im Umkehrschluss ist also davon auszugehen, dass alle Patienten während der Studie möglicherweise individuell verschiedene Elemente aus dem Portfolio nicht-medikamentöser Therapiemöglichkeiten, also</p>	

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Best Supportive Care im Sinne der Beschreibung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017) erhielten. Zum anderen war schwere Sialorrhö ein Einschlusskriterium in beiden Studien, so dass zudem davon ausgegangen werden kann, dass die individuellen Therapieelemente der Best Supportive Care zur Symptomlinderung der schweren Sialorrhö nicht ausreichend waren. Somit sind die Studien von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p>	
<p>Abschnitt 2.3 S. 6</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG aus:</p> <p><i>„Bei der Studie Zeller 2012b handelt es sich um eine 1-armige Studie zu Glycopyrroniumbromid. Der pU verweist auf die Zulassung von Glycopyrroniumbromid im Rahmen der Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA), welche die ausschließliche Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur ermögliche. Keine dieser 3 Studien ist zur Ableitung eines Zusatznutzens für Glycopyrroniumbromid geeignet.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zeller 2012b ist eine einarmige, offene Studie, die von 2007 bis 2008 an 28 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Es wurden 137 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer Sialorrhö, definiert durch Werte ≥ 5 auf dem Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) und neurologischer Erkrankung (mit motorischen und gegebenenfalls kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen und 24 Wochen mit Glycopyrroniumbromid behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Somit kann die Studie Zeller 2012b zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Neben den beiden randomisierten, kontrollierten Studien Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) hat Proveca des Weiteren Unterlagen zur einarmigen Studie durch Zeller et al. (2012b) eingereicht (Mier et al., 2000, Zeller et al., 2012b, Zeller et al., 2012a). Dabei bestätigt die Studie von Zeller et al. (2012b) die positiven Effekte auf die Häufigkeit und Ausprägung des Speicheln sowie Verträglichkeit über einen längerfristigen Zeitraum. Die Studie von Zeller et al. (2012b) ist als unterstützende Evidenz in den Entscheidungsfindungsprozess zu integrieren.</p>	
Abschnitt 2.3 S. 6	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fest:</p> <p><i>„Für beide Studien liegen keine Angaben dazu vor, dass die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eine begleitende Therapie zur Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. In der Publikation zur Studie Zeller 2012a findet sich vielmehr die Angabe, dass die pflegenden Personen ermutigt wurden,</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Sinne der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) sollten bei allen Patienten in beiden Studienarmen mögliche Therapiemaßnahmen bei Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö (z.B. Ausgleich von Flüssigkeitsverlust, Behandlung von Hautaffektionen oder die funktionelle Dysphagietherapie) erwogen werden. Für beide Studien gehen aus den Publikationen keine Angaben hervor, ob und, wenn ja, wie und in welchem Umfang die Studienteilnehmer eine begleitende, supportive Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. Dies konnte auch</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>speziell die Patientinnen und Patienten des Placeboarms mindestens bis zum Ende der 4-wöchigen Titrationsphase in der Studie zu halten, da in diesem Studienarm ein fortsetzendes Speicheln der Patientinnen und Patienten zu erwarten war [3].“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Eine ganzheitliche Behandlung (multidisziplinäres Therapieprogramm) kann auch, im Sinne des Good Clinical Practice, im Rahmen klinischer Studien unter Verwendung einer Placebobehandlung angenommen werden. Dabei erhalten beide Therapiearme neben der Studienmedikation bzw. Placebo die zugrundeliegende Best Supportive Care im Sinne einer ganzheitlichen Behandlungsstrategie. Dabei nehmen Kinder und Jugendliche mit schwerer Sialorrhö und chronischen neurologischen Erkrankungen wie der Zerebralparese in der Regel an einem individuell auf sie zugeschnittenen multidisziplinären Behandlungsplan teil, welches einem Best Supportive Care entspricht. Es kann funktionelle Therapieoptionen wie bspw. Logopädie, die in der Regel außerhalb von Facheinrichtungen und anstatt dessen in Kindergärten und speziellen Schuleinrichtungen durchgeführt werden enthalten.</p>	<p>im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bzw. der mündlichen Anhörung nicht vollständig geklärt werden.</p> <p>Aufgrund der chronischen neurologischen Erkrankungen besteht jedoch stets ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für das vom Anwendungsgebiet umfasste spezielle Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese im täglichen Leben notwendigen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen der Studien Zeller 2012a sowie Mier 2000 unterlassen worden wären. Trotz dieser Unsicherheiten hinsichtlich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien Zeller 2012a und Mier 2000 daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Kommentar in der Publikation zu Zeller et al. (2012a) ist wie folgt zu interpretieren: Wie anhand der mTDS Ergebnisse in Zeller et al. (2012a), Zeller et al. (2012b) und Mier et al. (2000) ersichtlich ist, kommt es bereits nach wenigen Tagen zur einem spürbaren Effekt, sprich Nachlassen der Sialorrhö, nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid (Mier et al., 2000, Zeller et al., 2012b, Zeller et al., 2012a). Dieser Effekt wird nachvollziehbarerweise bei einer Placebogabe nicht beobachtet. Um eine auswertbare Datenlage am Ende der Studie zu gewährleisten, wurden die pflegenden Personen darauf hingewiesen, die Patienten auf der zugewiesenen Studienmedikation zu belassen, um die Studienintegrität nicht zu gefährden. Dieser Zusatz hat dementsprechend weder einen Effekt auf die Verblindung der Studienteilnehmer noch auf die Interpretation der zugrunde gelegten Studienmedikation.</p>	
<p>Abschnitt 2.3 S. 7</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fest:</p> <p><i>„Ein Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo ist aufgrund der bestehenden individuellen Therapiemöglichkeiten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Sinne der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) sollten bei allen Patienten in beiden Studienarmen mögliche Therapiemaßnahmen bei Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö (z.B. Ausgleich von Flüssigkeitsverlust, Behandlung von Hautaffektionen oder die funktionelle Dysphagietherapie) erwogen werden. Für beide Studien</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Der G-BA hat in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-029) "Best Supportive Care" (BSC) als die Therapie definiert, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ermöglicht. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017) Diese Definition beschreibt klar, dass Best Supportive Care durchaus patientenindividuell unterschiedlich sein und aus verschiedenen Therapieelementen bestehen kann.</p> <p>Kinder und Jugendliche mit schwerer Sialorrhö und chronischen neurologischen Erkrankungen wie der Zerebralparese nehmen in der Regel an einem multidisziplinären Therapieprogramm teil, welches einem Best Supportive Care Ansatz entspricht und in vielen Fällen in spezialisierten Einrichtungen wie Universitätskrankenhäusern oder sozialpädiatrischen Zentren initiiert wird. Es kann neben medikamentösen, und damit bis zur Zulassung von Sialanar® nicht zugelassenen Therapien, funktionelle Therapieoptionen wie bspw. Logopädie umfassen, die in der Regel außerhalb von Facheinrichtungen und anstatt dessen in Versorgungseinrichtungen wie Kindergärten, speziellen</p>	<p>gehen aus den Publikationen keine Angaben hervor, ob und, wenn ja, wie und in welchem Umfang die Studienteilnehmer eine begleitende, supportive Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. Dies konnte auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bzw. der mündlichen Anhörung nicht vollständig geklärt werden.</p> <p>Aufgrund der chronischen neurologischen Erkrankungen besteht jedoch stets ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für das vom Anwendungsgebiet umfasste spezielle Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese im täglichen Leben notwendigen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen der Studien Zeller 2012a sowie Mier 2000 unterlassen worden wären. Trotz dieser Unsicherheiten hinsichtlich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien Zeller 2012a und Mier 2000 daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schulen oder Kindertagesstätten durchgeführt werden.</p> <p>Für Patient und pflegende Person bedeutet die therapeutische Führung an den genannten überwiegend in Ballungszentren angesiedelten Zentren einen erschwerten Zugang zu einer adäquaten Therapie der schweren Sialorrhö im Sinne einer Best Supportive Care, so dass geschätzt bei nur einem Viertel der ohnehin kleinen Population von pädiatrischen bzw. adoleszenten Patienten mit einer chronischen neurologischen Erkrankung und schwerer Sialorrhö ein multidisziplinäres Therapiekonzept erfolgt.</p> <p>Eine ganzheitliche Behandlung (multidisziplinäres Therapieprogramm) kann auch, im Sinne des Good Clinical Practice, im Rahmen klinischer Studien unter Verwendung einer Placebobehandlung angenommen werden. Dabei erhalten beide Therapiearme neben der Studienmedikation bzw. Placebo die zugrundeliegende Best Supportive Care im Sinne einer gesamtheitlichen Behandlungsstrategie.</p> <p>Aufgrund des in den zitierten Studien Nicht-Ausschlusses in beiden Behandlungsarmen von Patienten mit Nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen (Best Supportive Care), die individuell verschieden sein können, ist ein Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p>	

Stellungnehmer: Proveca Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 2.3 S. 7	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fest:</p> <p><i>„Aufgrund des 1-armigen Studiendesigns ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Die Studie wird abweichend von der Einschätzung des pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Neben den beiden randomisierten, kontrollierten Studien Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) hat Proveca des Weiteren Unterlagen zur einarmigen Studie durch Zeller et al. (2012b) eingereicht (Mier et al., 2000, Zeller et al., 2012b, Zeller et al., 2012a). Dabei bestätigt die Studie von Zeller et al. (2012b) die positiven Effekte auf die Häufigkeit und Ausprägung des Speichelns sowie Verträglichkeit über einen längerfristigen Zeitraum. Die Studie von Zeller et al. (2012b) ist als unterstützende Evidenz in den Entscheidungsfindungsprozess zu integrieren.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zeller 2012b ist eine einarmige, offene Studie, die von 2007 bis 2008 an 28 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Es wurden 137 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer Sialorrhö, definiert durch Werte ≥ 5 auf dem Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) und neurologischer Erkrankung (mit motorischen und gegebenenfalls kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen und 24 Wochen mit Glycopyrroniumbromid behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Somit kann die Studie Zeller 2012b zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

<p>Abschnitt 2.7.2.3.1 S. 11</p>	<p>Informationsbeschaffung</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Informationsbeschaffung fest:</p> <p><i>„Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:</i></p> <p><i>Bei der Dokumentation der Suchstrategien der bibliografischen Recherche in MEDLINE und Embase ergaben sich mehrere Mängel (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang 4-A1, Zeile 2: nicht plausible Trefferzahlen, sowie Zeile 26: fehlende Verknüpfung mit vorhergehender Zeile). Es fehlt in allen Suchstrategien der zentrale Suchbegriff „glycopyrrolate“. Es ist aber aufgrund der Trefferzahlen anzunehmen, dass der pU diesen aus Versehen in der Dokumentation der Suchstrategie nachträglich automatisiert durch die Abkürzung GPe ersetzt hat. Weiter sind für CENTRAL nur die Gesamttrefferzahlen dokumentiert und nicht die Treffer für die einzelnen Suchzeilen (z. B. CENTRAL-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang 4-A1, Zeile 1).</i></p> <p><i>Es ist zudem unklar, welche Oberfläche für die Suche in Embase verwendet wurde. Der pU gibt an, auf embase.com gesucht zu haben, die dokumentierte Strategie dagegen enthält weitestgehend Suchbefehle spezifisch für die Suchoberfläche Ovid. Es existieren aber nicht alle dokumentierten Feldkürzel bei der Suchoberfläche in Ovid (z. B. Embase-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang 4-A1, Zeile 2, Feldkürzel „id“). Dies sind alles Hinweise darauf, dass nicht</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
--	--	---

die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Bei der Beschreibung des pU der Ergebnisse der bibliografischen Recherche ergaben sich zudem Inkonsistenzen bei den Trefferzahlen, z. B bei den Gesamttrefferzahlen im Flowchart und im Fließtext. Auch die Zahl der im Volltext ausgeschlossenen Referenzen stimmt nicht in den einzelnen Abschnitten überein.“

Kommentierung Proveca:

Die Kritik des IQWiG ist in Teilen nachvollziehbar. Die Unterschiede in den Trefferzahlen ist der Aktualisierung der Systematischen Literaturrecherche aufgrund der drei Monatsregelung geschuldet. Im Nachfolgenden ist die Literatursuche nochmal korrekt und vollständig dargestellt, wie die Ausgangslage der in Modul 5 übermittelten RIS-Files korrekt darstellt. Änderungen sind in Gelb markiert.

- Die irrtümliche nachträglich automatisierte Ersetzung des Suchbegriffs glycopyrrolate durch GPe wurde behoben. Dies ändert nichts, weder an den Suchergebnissen noch an der Interpretation.
- Die Trefferzahlen zu Medline durch die Plattform Ovid wurden nochmals überprüft und bestätigt. Nach eigener Aussage von Ovid kann es zu Schwankungen in den Trefferzahlen kommen: „Der Unterschied liegt wahrscheinlich am „Medline Reload“. Dies bedeutet, dass Medline zu Beginn des Jahres neu geladen wird, und während dieser Zeit kann sich der Inhalt ändern.

Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

In der Regel gibt es zu Beginn des Jahres höhere Trefferzahlen. Wenn die Datenbanken neu geladen werden, werden einige Duplikate entfernt. Daher ist es ziemlich schwierig, wenn nicht unmöglich, zu sehen, welche Daten entfernt wurden, da es keine Möglichkeit gibt, den Datenbankinhalt zu überprüfen.“

- Die Suche der Embase Datenbank erfolgte ebenfalls über die Plattform Ovid. Trefferzahlen zu Embase durch die Plattform Ovid wurden nochmals überprüft und bestätigt.
- Es ist zutreffend, dass die Syntax „.id“ redundant für Ovid Embase ist und hätte entfernt werden können. Es macht allerdings keinen Unterschied in der Trefferzahl. Eine nachträgliche Bearbeitung ist nicht erfolgt.
- Die Einschränkung der Jahreszahl wurde manuell in Endnote durchgeführt.
- Die Trefferzahlen zur Suche in CENTRAL wurden ergänzt.

MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®	
Datum der Suche	15.01.2018	
Zeitsegment	1997 to 15.01.2018	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(drool* or hypersalivat* or hyper-salivat* or sialorrh?ea).ti,ab,kf,sh.	2774

2	(glycopyrronium or glycopyronium or glycopyrrolate).ti,ab,kf,kw,id,hw,rm.	1504	
3	1 und 2	55	
4	Practice Guideline/ or Guideline/ or Guideline Adherence/	62849	
5	Guidelines as Topic/ or Practice Guidelines as Topic/	151283	
6	Guideline.pt.	17294	
7	(guideline? or practice paramet* or ((clinical or practice) adj guid*)).mp.	419115	
8	or/4-7	419115	
9	(systematic or structured or evidence or trials or studies).ti. and ((review or overview or look or examination or update* or summary).ti. or review.pt.)	169408	
10	(0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X or 2046-4053).is.	18127	
11	meta-analysis.pt. or (meta-analys* or meta analys* or metaanalys* or meta synth* or meta-synth* or metasynth*).ti,ab,kf,hw.	168740	
12	((systematic or meta) adj2 (analys* or review)).ti,kf. or ((systematic* or quantitativ* or methodologic*) adj5 (review* or overview*)).ti,ab,kf,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).ti,ab,kf,hw.	202199	
13	(integrative research review* or research integration).tw. or scoping review?.ti,kf. or (review.ti,kf,pt. and (trials as topic or studies as topic).hw.) or (evidence adj3 review*).ti,ab,kf.	188546	
14	review.pt. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or electronic database* or	137391	

	bibliographic database* or computer#ed database* or online database* or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect or ((hand adj2 search*) or (manual* adj2 search*))).tw,hw. or (retraction of publication or retracted publication).pt.)	
15	or/9-14	496331
16	*glycopyrrolate/	640
17	glycopyrrolate/tu	322
18	glycopyrrolate/ae, ct, to [Adverse Effects, Contraindications, Toxicity]	187
19	(glycopyrrolate or glycopyrrolate).ti,kf.	681
20	or/16-19	910
21	(drool* or hypersalivat* or hyper-salivat* or sialorrh?ea).ti,kf,sh.	1476
22	8 and (20 or 21)	69
23	15 and (20 or 21)	115
24	3 or 22 or 23	197
25	remove duplicates from 24	171
26	1997 to date	166

Zeile 26 wurde manuell in Endnote ausgeführt.

EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Embase Ovid
Datum der Suche	15.01.2018
Zeitsegment	1974 to 15.01.2018

Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	drool* or hypersalivat* or hyper-salivat* or sialorrh?ea).ti,ab,kw,sh.	7175
2	(glycopyrronium or glycopyronium or glycopyrrolate).ti,ab,kw,id,hw,rm.	6240
3	1 and 2	250
4	glycopyrronium/	143
5	(glycopyrronium or glycopyrrolate).ti,kw.	932
6	exp practice guideline	434187
7	guideline?.hw	323251
8	(guideline? or practice paramet* or ((clinical or practice) adj guid*)).mp	595717
9	or/6-8	694133
10	"systematic review"/ or meta analysis/	231744
11	(systematic or structured or evidence or trials or studies).ti. and ((review or overview or look or examination or update* or summary).ti. or review.sh.)	164120
12	(0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X or 2046-4053).is.	21580
13	meta-analys* or meta analys* or metaanalys* or meta synth* or meta-synth* or metasynth*).ti,ab,kw.	158367
14	((systematic or meta) adj2 (analys* or review)).ti,kw. or ((systematic* or quantitativ* or methodologic*) adj5 (review* or overview*)).ti,ab,kw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).ti,ab,kw,hw.	264984
15	(integrative research review* or research integration).ti,ab,kw. or scoping review?.ti,kw. or (review.ti,kw,sh. and	48179

	(trials or studies).hw.) or (evidence adj3 review*).ti,ab,kw.	
16	review.sh. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or electronic database* or bibliographic database* or computeri#ed database* or online database* or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect or ((hand adj2 search*) or (manual* adj2 search*))) .ti,ab,kw,hw. or retracted article.sh.)	93900
17	or/10-16	471827
18	(4 or 5) and 9	50
19	4 or 5) and 17	47
20	3 or 18 or 19	331
21	remove duplicates from 20	326
22	1997 to date	312

Zeile 22 wurde manuell in Endnote ausgeführt.

CENTRAL

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	CENTRAL (Issue 12, 2017; http://www.cochranelibrary.com/abstract/central-landing-page.html ;	
Datum der Suche	15.01.2018	
Zeitsegment	1974 to 15.01.2018	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis

1	#1 MeSH descriptor: [Sialorrhoea] this term only	81
2	#2 (drool* or hypersalivat* or hypersalivat* or sialorrhoea or sialorrhoea)	467
3	#3 MeSH descriptor: [glycopyrrolate] this term only	279
4	#4 glycopyrronium or glycopyrronium or glycopyrrolate	1331
5	#5 (#1 or #2) and (#3 or #4)	21
6	1997 to date	19

Die Ergebnisse der einzelnen Suchen wurden ergänzt.

Zeile 6 wurde manuell in Endnote ausgeführt, weshalb dieser Schritt nicht direkt im Tabellenformat wiedergegeben wurde.

Insgesamt wurden, wie in den übermittelten RIS-Files dargestellt, an Treffern gefunden:

Medline: 166

Embase: 312

Central: 19

Gesamt: 497

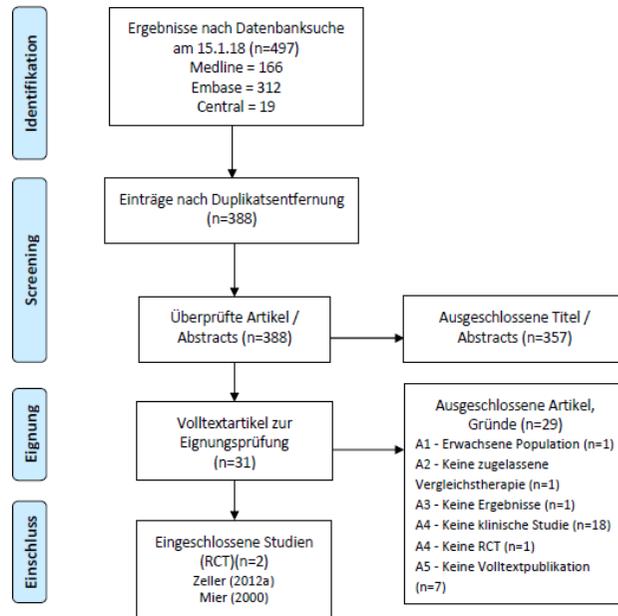
Diese wurden jeweils nach RCTs und weiteren Untersuchungen durchsucht:

a) Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nachfolgend ist der Schritt der Auswahl der Literatur für die Suche nach RCT mit aktualisiertem Entscheidungsbaum und

aktualisierten Zahlen in Textform dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass der Artikel im BMJ (ANONYM (BMJ) 2017. Glycopyrronium for severe drooling in children. Drug & Therapeutics Bulletin, 55, 93-96.) hinzugekommen ist. Die Ergebnisse für relevante Studien bleiben unverändert.

Abbildung 1 (neu): Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Die Suche wurde zuletzt am 15. Januar 2018 durchgeführt.

Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete MEDLINE, Embase und CENTRAL, worüber 497 potentielle Artikel identifiziert wurden.

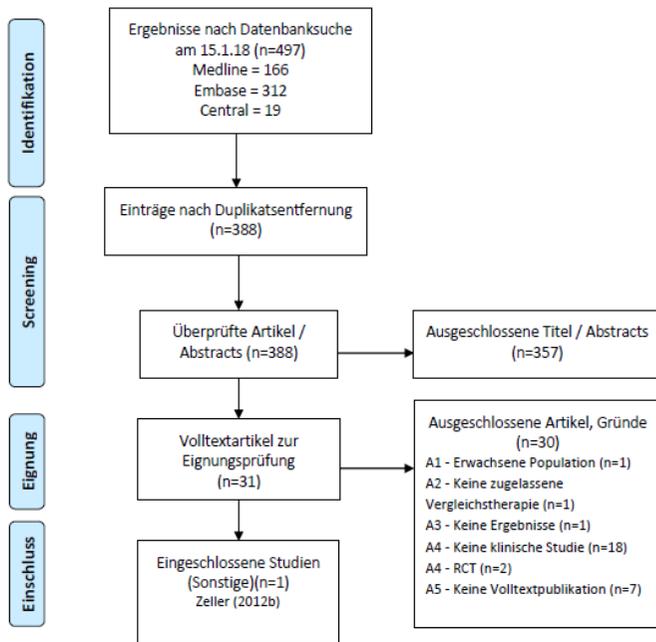
Nach der Entfernung von 109 Duplikaten blieben 388 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach der Titel- und Abstract-Bewertung wurden 357 Artikel ausgeschlossen, sodass 31 Volltextartikel überprüft wurden. Von diesen wurden weitere 29 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen. Häufigste Gründe des Ausschlusses waren dabei das Nichtvorliegen einer klinischen Studie (n = 18) und das Nichtvorhandensein einer Volltextpublikation (n = 7).

Beide abschließend eingeschlossenen Studien waren randomisiert, eine war eine doppelblinde Cross-Over-Studie (Mier et al., 2000) und eine war eine Doppelblind-Doppelarm-Studie (Zeller et al., 2012a). Die Studien wurden in den USA durchgeführt und verglichen GP mit einem Placebo bezüglich den Endpunkten Speichelfluss, Therapiezufriedenheit, und UE, wobei der primäre Endpunkt in beiden Studien identisch war.

In Anhang 4-C1 wird ergänzt als ausgeschlossener Volltext Nr. 29 – Anonym (BMJ) 2017. Glycopyrronium for severe drooling in children. Drug & Therapeutics Bulletin, 55, 93-96. Der Artikel ist im Anhang beigefügt.

Studie	Titel	Studien- design	Ausschluss- grund
--------	-------	--------------------	----------------------

29. Anonym (BMJ) (2017)	ANONYM (BMJ) 2017. Glycopyrronium for severe drooling in children. Drug & Therapeutics Bulletin, 55, 93-96.	Review	A4: Keine klinische Studie – nur Wiedergabe der Daten ohne neue Erkenntnis.	
<p>a) Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen</p> <p>Nachfolgend ist der Schritt der Auswahl der Literatur für die Suche nach RCT mit aktualisiertem Entscheidungsbaum und aktualisierten Zahlen in Textform dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass der Artikel im BMJ (ANONYM (BMJ) 2017. Glycopyrronium for severe drooling in children. Drug & Therapeutics Bulletin, 55, 93-96.) hinzugekommen ist. Die Ergebnisse für relevante Studien bleiben unverändert.</p> <p>Abbildung 5 (neu): Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>				



Bei der Suche wurde eine einarmige, nicht kontrollierte, prospektive, open-label Studie bei Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren (Zeller et al., 2012b) identifiziert, welche GP an Kindern untersuchte und wurde deshalb in den Studienpool aufgenommen.

Die Suche wurde zuletzt am 15. Januar 2018 durchgeführt.

In Anhang 4-C4 wird ergänzt als ausgeschlossener Volltext Nr. 30 – Anonym (BMJ) 2017. Glycopyrronium for severe drooling in children. Drug & Therapeutics Bulletin, 55, 93-96. Der Artikel ist im Anhang beigefügt.

Studie	Titel	Studiende sign	Ausschluss grund	
30. Anonym (BMJ) (2017)	ANONYM (BMJ) 2017. Glycopyrronium for severe drooling in children. Drug & Therapeutics Bulletin, 55, 93-96.	Review	A4: Keine klinische Studie – nur Wiedergabe der Daten ohne neue Erkenntnis.	
<p>Ergebnis:</p> <p>Die Systematische Literaturrecherche wurde am 15.1.2018 innerhalb von drei Monaten vor Dossierabgabe ordnungsgemäß durchgeführt und in den RIS-Files wie übermittelt dokumentiert. Als wesentliche Änderung zum Dossier ist der hinzugekommene Artikel Anonym (BMJ) (2017) zu nennen, welcher nach Volltextreview wiederum ausgeschlossen werden konnte. Somit bleibt das Ergebnis, wie im Dossier dargestellt, gültig, dass als RCT die beiden im Dossier dargestellten Studien Mier et al. (2000) und Zeller et al. (2012a) und als weitere Untersuchung die im Dossier dargestellte Studie Zeller et al. (2012b) identifiziert werden konnten.</p>				
Abschnitt 2.7.2.3. 1	<p>Informationsbeschaffung</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Informationsbeschaffung fest:</p>			Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

<p>S. 11</p>	<p><i>„Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:</i></p> <p><i>Der pU hat in den Studienregistern jeweils Limitierungen nach Studien zu Kindern bzw. Jugendlichen vorgenommen, die die Suchoberflächen vorgeben. Grundsätzlich ist die Einschätzung, dass die gewählte Form der Limitierungen zurückhaltend zu verwenden sind, insbesondere in Bezug auf das ICTRP Search Portal. Hier beschreibt der Anbieter selbst die Einschränkungen des Filters zu „Clinical Trials in Children“ und weist auf die Möglichkeit hin, dass relevante Studien nicht erfasst werden könnten [9].</i></p> <p><i>Weiterhin ist die Suche des pU in PharmNet.BUND nicht nachvollziehbar, da eine Dokumentation der durchsuchten Felder fehlt.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Die Einschränkung auf die Zielgruppe Kinder ist zielgerichtet erfolgt, da bei Suchen ohne Einschränkung auf die Zielgruppe keine relevanten Studien außer Zeller et al. (2012a) identifiziert werden konnte, wohingegen die Anzahl an irrelevanten und damit ausgeschlossenen Studien deutlich anstieg.</p> <p>Die Suche auf PharmNet.BUND mit dem Suchterm „glycopyrrolate“ wurde jeweils auf den größtmöglichen Umfang mit dem Feld „Textfelder“ durchsucht.</p>	
--------------	--	--

<p>Abschnitt 2.7.2.3.1 S. 12</p>	<p>Informationsbeschaffung</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Informationsbeschaffung fest:</p> <p><i>„Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde keine relevante Studie identifiziert.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Die von Proveca im Dossier identifizierte Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant angesehen.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Abschnitt 2.7.2.3.2 S. 12</p>	<p>Studienpool</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zum Studienpool fest:</p> <p><i>„Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die in den 3 Studien Zeller 2012 a, Mier 2000 und Zeller 2012b eingesetzten Glycopyrroniumbromid-Dosierungen von den in der Fachinformation von Glycopyrroniumbromid (Sialanar) angegebenen Dosierungen unterscheiden. (...) Der pU stellt fest, dass die Absorption von Glycopyrroniumbromid innerhalb und zwischen den Probanden sehr variabel war.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

	<p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Die hohe Variabilität ist eine vorteilhafte Eigenschaft des Wirkstoffes, da dies eine effektive Therapie bei gleichzeitiger patientenindividueller Dosierung ermöglicht.</p>	
<p>Abschnitt 2.7.2.8.2 S. 14</p>	<p>Beschreibung des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Beschreibung des Zusatznutzens fest:</p> <p><i>„Neben den vom pU für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien sei dies durch die Evidenz aus der klinischen Praxis der letzten 10 Jahre in Großbritannien gezeigt worden. Weitere Daten oder Referenzen legt der pU hierzu jedoch nicht vor.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Das "Yellow Card Scheme" ist unerlässlich, um der Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) dabei zu helfen, die Sicherheit aller Gesundheitsprodukte in Großbritannien zu überwachen, um sicherzustellen, dass sie für Patienten und diejenigen, die sie verwenden, unbedenklich sind. Berichte können für alle Arzneimittel einschließlich Impfstoffe, Blutfaktoren und Immunglobuline, pflanzliche Arzneimittel und homöopathische Arzneimittel sowie für alle auf dem britischen Markt erhältlichen Medizinprodukte erstellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

	<p>Das Programm sammelt u. a. Informationen über vermutete Probleme oder Zwischenfälle mit Nebenwirkungen (auch bekannt als unerwünschte Arzneimittelwirkungen).</p> <p>Seit der Markteinführung von Sialanar® in England gab es lediglich eine sogenannte „yellow card“ in Bezug auf 100 000 Patiententage.</p> <p>Diese „yellow card“ bezieht sich auf eine Produktbeschwerde, die von einer Mutter eingereicht wurde, die berichtete, dass das Produkt "wie Eisen und Orangen roch (nicht wie es normalerweise riecht) und die Farbe war fast gelb, wenn es normalerweise klar ist".</p>	
<p>Abschnitt 2.7.2.9.3 S. 15</p>	<p>Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, fest:</p> <p><i>„Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.3) erneut an, dass PUMA eine ausschließliche Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Zulassung ermöglichte. Eine Begründung, warum valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können, liefert der pU nicht.“</i></p>	

Kommentierung Proveca:

Ein direkt patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speichelns und je nach Definition die daraus resultierende Ansprechrate. Dieser Endpunkt wurde in allen drei eingereichten Studien verwendet. Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speichelns ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation (entweder in seiner modifizierten oder ursprünglichen Form als TDS) verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (sehr schwer: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; häufig). Die Punktwerte werden dabei mit einer ≥ 3 Steigerung als sehr patientenrelevant anerkannt. Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer). Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte kann als sehr patientenrelevant eingestuft werden und wurde in Studien als Kriterium zur Definition von Respondern verwendet. Auch die S2k Leitlinie der AWMF zur Sialorrhö empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichem Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Der mTDS wurde im Rahmen der von (Zeller et al., 2012a,

Die modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) erfasst gleichzeitig Frequenz und Schwere der Hypersalivation. Die Antwortmöglichkeiten reichen von 1 bis 9, wobei 1 „keine Hypersalivation/trockene Lippen und Kleidung“ und 9 „regelmäßige Hypersalivation/ häufiges Benässen von Kleidung, Händen und Gegenständen“ abbildet. Der Endpunkt mTDS zur Erfassung des patientenrelevanten Symptoms der Hypersalivation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studienergebnisse für den Endpunkt mTDS aus der Studie Mier 2000 können aufgrund methodischer Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle, verfügbar und ist damit nicht aussagekräftig.

Verwertbare Daten für den patientenrelevanten Endpunkt mTDS liegen nur für die Studie Zeller 2012a vor. Dabei können die Responderanalysen zum mTDS nicht berücksichtigt werden, da in den Zulassungsstudien Zeller 2012a und Mier 2000 unterschiedliche Responsekriterien verwendet wurden, die jeweils nicht validiert sind. Es werden zwei verschiedene Auswertungsstrategien zum mTDS dargestellt: die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die Ergebnisse aus dem statistischen Review der FDA. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Änderung des mTDS zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Die Werte bei Studienbeginn sind jedoch nur in den Unterlagen der FDA enthalten, wobei andere Änderungswerte berechnet wurden, was entsprechend auf eine abweichende Methodik schließen lässt. Beide Auswertungsstrategien zeigen für den Endpunkt mTDS einen gleichgerichteten signifikanten Effekt zugunsten von

<p>Zeller et al., 2012b) durchgeführten Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse zu GP bei Kindern mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen wurde der mTDS unter diesen Namen verwendet. Für denselben Zweck wurde diese Skala in der Studie von (Mier et al., 2000) verwendet, jedoch ohne explizit als mTDS bezeichnet worden zu sein.</p> <p>Unter dem Namen Sialorrhö Scoring Scale (SSS) wurde der mTDS auch zur Messung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln bei Erwachsenen mit Parkinson-Krankheit und mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) verwendet (Arbouw et al., 2010, Abdelnour-Mallet et al., 2013). Bei eben dieser zuletzt genannten Patientengruppe wurde die Skala von Abdelnour-Mallet et al. (2013) im Vergleich zu zwei anderen subjektiven Skalen, der Oral Secretions Scale (OSS) und der überarbeiteten ALS-Skala (ALSFRS-R) validiert. Abdelnour-Mallet et al. (2013) haben die Inter- / Intra-Rater Reliabilität ("reliability") der SSS (mTDS) in der Indikation ALS analysiert. Dabei wurde Sialorrhö bei 69 ALS Patienten von vier Reviewern bewertet: Zwei Neurologen, einer Krankenschwester und einem Logopäden. Die Inter-Rater-Reliabilität wurde durch Kappa-Koeffizienten bewertet. Die Autoren haben auch die Antworten von Patienten und deren Pflegekräften verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die SSS eine hohe Inter- / Intra-Rater-Reliabilität aufweist (Kappa-Koeffizient: 0,88). Auch die Intra-Rater Reliabilität konnte dabei validiert werden (SSS kappa-Koeffizient: 0,79) sowie die Übereinstimmung zwischen den Antworten der Patienten und der Pflegekräfte.</p>	<p>Glycopyrroniumbromid (Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] bzw. 1,42 [0,68; 2,16]). Auf dieser Basis kann nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden, wie groß das Ausmaß des Vorteils für den Patienten ist.</p> <p>Das Ergebnis im Endpunkt mTDS wird daher insgesamt als nicht quantifizierbar eingestuft. Es liegen keine weiteren Daten für die Kategorie Morbidität vor.</p>
--	--

<p>Abschnitt 3.1.3 S. 17</p>	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation fest:</p> <p><i>„Er führt weiter aus, dass gemäß Expertenmeinung 70 bis 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese aufweisen. Er liefert für diese Anteile keine Quellen mit, sodass eine Abschätzung der Kinder und Jugendlichen mit Sialorrhö, die eine andere neurologische Grunderkrankung haben, nicht möglich ist. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da laut Fachinformation die neurologischen Erkrankungen nicht auf Zerebralparese eingeschränkt sind [10].“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Proveca stimmt zu, dass Zielpopulation grundsätzlich unterschätzt sein könnte, da neurologische Erkrankungen auch andere, seltene Erkrankungen umfassen können.</p> <p>Grundsätzlich ist es herausfordernd, epidemiologische Daten für ein Symptom zu finden, weshalb auf klinische Expertenmeinung zurückgegriffen wurde. Demnach haben 70 % - 75 % aller Kinder und Jugendlichen, die zur Behandlung der schweren Sialorrhö einen Arzt aufsuchen, eine Zerebralparese. Die restlichen 25 % - 30 % aller Patienten mit Sialorrhö in Deutschland haben eine andere, meist seltene neurologische Grunderkrankung wie z. B. das Rett-/</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet und wird insgesamt als tendenziell unterschätzt bewertet.</p> <p>Insbesondere betrachtet der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für eine schwere Sialorrhö. Laut Fachinformation sind die neurologischen Erkrankungen als Grunderkrankung für die auftretende Symptomatik einer Sialorrhö jedoch nicht auf die Zerebralparese eingeschränkt. Gemäß der durch den pharmazeutischen Unternehmer angeführten Expertenmeinung weisen ca. 70 bis 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese auf. Eine Abschätzung des Anteils der Kinder und Jugendlichen mit Sialorrhö, die eine andere neurologische Grunderkrankung aufweisen ist aufgrund fehlender Quellenangaben jedoch nicht möglich. Insgesamt ist daher von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen.</p>
--------------------------------------	--	---

Angelmann- oder Panayiotopoulos-Syndrom, die spinale Muskelatrophie (SMA) oder weitere andere neurologische Erkrankungen.

Inzidenzdaten zur Sialorrhö in den einzelnen Populationen der jeweiligen seltenen neurologischen Erkrankungen fehlen.

Um die Unsicherheit zu reduzieren, schlägt Proveca vor, die restlichen 25 % zu den bereits kalkulierten Zahlen der Zielpopulation zu addieren (gelb-markiert in folgender Tabelle):

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Prävalenz	3.400 (3.191 - 3.626) ₁	3.396 (3.187 - 3.621) ₁	3.397 (3.188 - 3.622) ¹	3.400 (3.191 - 3.626) ¹	3.402 (3.193 - 3.628) ₁	3.411 (3.201 - 3.637) ₁
Anteil GKV-Patienten (86,38 %)	86,38 %					
GKV-Patienten	2.937 (2.756 - 3.132) ₁	2.934 (2.753 - 3.128) ₁	2.934 (2.754 - 3.129) ¹	2.937 (2.756 - 3.132) ¹	2.939 (2.758 - 3.134) ₁	2.946 (2.765 - 3.142) ₁
GKV-Patienten + 25 %	3.671 (3.445 - 3.915)	3.667 (3.441 - 3.910)	3.668 (3.442 - 3.911)	3.671 (3.445 - 3.915)	3.674 (3.447 - 3.917)	3.683 (3.456 - 3.927)

	<table border="1" data-bbox="315 188 1077 277"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>3.91 5)</td><td></td><td></td> </tr> </table> <p>Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.</p> <p>¹ Die von Oskoui et al. (2013) berichteten Werte des Konfidenzintervalls (1,98; 2,25) werden als Unter- und Obergrenze herangezogen und sollen Angaben zur Unsicherheit darstellen.</p>						3.91 5)			
					3.91 5)					
<p>Abschnitt 3.1.3 S. 17/18</p>	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation fest:</p> <p><i>„Der ermittelte Anteil aus der Metaanalyse bezieht sich auf Lebendgeburten (2,11 pro 1000 Lebendgeburten). Der pU überträgt diesen Anteil jedoch auf die lebenden Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen 3 bis < 18 Jahren im Jahr 2018. Des Weiteren ist in der herangezogenen Metaanalyse keine deutsche Studie enthalten. Es liegt zudem bedeutsame Heterogenität vor (I2 89,5 %, p-Wert für Cochrans Q $p < 0,001$). Der pU führt im Dossier weitere Quellen auf, die er jedoch nicht für seine Berechnungen heranzieht. Die aktuellste Publikation aus dem Jahr 2015, die auf Daten von 20 europäischen Registern mit Geburtenjahrgängen ab 1980 basiert, berichtet von einem Anteil von 1,77 Kindern mit Zerebralparese pro 1000 Lebendgeburten (99 %-KI: [1,57;1,99]) [15]. Deutsche Register sind jedoch hier ebenfalls nicht enthalten. Insgesamt ist der Anteil mit Unsicherheit versehen.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>								

	<p>Proveca stimmt zu, dass epidemiologische Kennzahlen für Deutschland vorliegen sollten, da nur dann eine versorgungskontextbezogene Beurteilung der Zielpopulation stattfinden kann. Da die europäische Registerstudie keine deutschen Registerdaten enthält, wurde auf die Quelle mit einer höheren Evidenzstufe, die Metaanalyse, zurückgegriffen</p> <p>Selbst wenn die Metaanalyse keine deutsche Studie einschließt, enthält sie dennoch Studien unter anderem aus Australien, Kanada, Dänemark, Island, Irland, Nordirland, UK, Niederlanden, Norwegen, Schweden und Schottland, was auf eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lässt.</p> <p>Grundsätzlich weisen beide Quellen ihre Probleme auf, sowohl die Registerstudie als auch die Metaanalyse. So weisen Registerstudien beispielsweise Zentrenverzerrungen auf, die Metaanalyse zeigte dagegen eine hohe Heterogenität. Schlussendlich hat Proveca durch die Nutzung der Metaanalyse eine konservative Schätzung herangezogen (2,11 anstatt 1,77 Fälle pro 1'000 Lebendgeburten).</p>	
<p>Abschnitt 3.1.3 S. 18</p>	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation fest:</p> <p><i>„Der Anteil der schweren Sialorrhö ist unsicher. Es existieren unterschiedliche Erhebungsmethoden sowie unterschiedliche Einstufungen zum Schweregrad. So liefert der pU weitere Quellen mit Anteilen zur schweren Sialorrhö bei</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Zerebralparese mit, deren Erhebungsmethode sich von seiner herangezogenen Quelle unterscheidet. Z. B. berichtet Parkes et al. von einem Anteil von 22 % mit exzessivem Speicheln [16]. Die Einschätzung erfolgte mit einer Wahlmöglichkeit zwischen „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ eines exzessiven Speichelns in einer Patientenpopulation mit Zerebralparese in Nordirland.“

Kommentierung Proveca:

Proveca stimmt zu, dass unterschiedliche Erhebungsmethoden sowie unterschiedliche Einstufungen zum Schweregrad bestehen.

Allgemein betrachtet können sich Schwere, Intensität und Frequenz der Sialorrhö unterscheiden, was mithilfe von standardisierten Fragebögen wie z. B. der Teacher Drooling Scale (TDS) oder Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS) dargestellt werden kann (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Bei der DSFS werden die Punktwerte aus einer Schweregrad- und einer Häufigkeits-Kategorie addiert, um eine Gesamtbewertung der Sialorrhö mit einem Punktwert von 2 bis 9 zu erhalten (Thomas-Stonell und Greenberg, 1988). Die Punktwerte der Schweregrad-Kategorie sind folgendermaßen definiert: 1 - kein Speicheln, trocken; 2 - leichtes Speicheln; nur Lippen sind nass; 3 - mittelschweres Speicheln; nass an Lippen und Kinn; 4 - schweres Speicheln; Speichel gelangt von Kinn auf die Kleidung; 5 - reichliches Speicheln: Kleidung, Möbel und Bücher werden nass. Die Punktwerte der Häufigkeits-Kategorie sind folgendermaßen definiert: 1 - nie; 2 - gelegentlich; 3 - häufig; 4 - konstant.

Die Skala des TDS bewertet den Schweregrad und die Häufigkeit des Speicheln in fünf Stufen mit einer Punktzahl zwischen 1 und 5: 1 - kein Speicheln; 2 - seltenes Speicheln, geringe Menge; 3 - gelegentliches Speicheln, den ganzen Tag hin und wieder; 4 - häufiges Speicheln, aber nicht stark; 5 - konstantes Speicheln, immer nass (Reid et al., 2010). Im klinischen Alltag werden auch modifizierte Bögen zur Bewertung der Intensität und Frequenz der Sialorrhö benutzt, um z. B. einen Therapieverlauf besser dokumentieren zu können (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln ist die modifizierte 9-Punkte Teacher's Drooling Scale (mTDS), welche in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation (entweder in seiner modifizierten oder ursprünglichen Form als TDS) verwendet wurde. Der mTDS ist eine modifizierte Skala der Vorgängerversion TDS, wobei beide Skalen ähnlichen Konzepten folgen und sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad des Speicheln messen. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (sehr schwer: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; häufig). Zum Beispiel bedeutet ein Unterschied im mittleren Ausgangspunktwert im mTDS von 1-Punkt zwischen zwei Behandlungsarmen einer Studie, dass im Mittel in einem Behandlungsarm bei jedem Patienten die Kleidung gelegentlich und im anderen Behandlungsarm häufig durch erhöhten Speichelfluss feucht wird (Zeller et al., 2012a). Auch die AWMF S2k Leitlinie empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichem Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

	<p>In der Publikation von Reid wurde die Einschätzung des Schweregrads der Sialorrhö durch die Eltern anhand von zwei Items auf der Drooling Impact Scale bewertet. Diese Skala besteht aus zehn Items, die jeweils auf einer Skala von 1 bis 10 bewertet wurden. Es wurden individuelle Einzelsummen für Items berechnet, die den Schweregrad und die Häufigkeit der Sialorrhö bewerten, und als milde, moderate oder schwere Sialorrhö klassifiziert, basierend auf Cut-Offs bei 6 und 14 von möglichen 20. (Reid et al., 2012)</p> <p>Parkes berichtet, dass die Frage, ob Kinder an übermäßigem Speichelfluss litten, mithilfe der Antwortmöglichkeiten „abwesend“ oder „anwesend“ beantwortet wurde. Es wurde somit erhoben, ob übermäßiger Speichelfluss grundsätzlich vorhanden ist, aber Parkes gibt keine Auskunft darüber, ob „übermäßig“ der moderaten oder schweren Form der Sialorrhö entspricht. (Parkes et al., 2010)</p> <p>Für die korrekte Berechnung der GKV-Zielpopulation ist die eindeutige Abgrenzung einer „schweren Sialorrhö“ erforderlich. Proveca ist der Ansicht, dass Reid mit der klaren Abgrenzung einer schweren Sialorrhö eine geeignete Schätzung im Gegensatz zu Parkes bereitstellt, um die GKV-Zielpopulation angemessen zu berechnen.</p>	
<p>Abschnitt 3.2.1 S. 19</p>	<p>Behandlungsdauer</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Behandlungsdauer fest:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Da keine publizierten Daten zur Langzeitsicherheit (> 24 Wochen) vorliegen, wird empfohlen, Sialanar mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Entsprechend wurde der Berechnung eine maximale</p>

	<p><i>„Der pU schätzt die durchschnittliche Behandlungsdauer der oralen Gabe von Glycopyrroniumbromid auf 183 Tage (6 Monate). Die Schätzung kann auf Basis der Angaben nicht nachvollzogen werden. (...) Bei Zugrundelegung einer Behandlungsdauer von nicht mehr als 24 Wochen, auf Grundlage der Angabe in der Fachinformation zu fehlenden Daten für eine längere Behandlung, ergibt sich eine maximale Behandlungsdauer von 168 Tagen.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Basierend auf der Erfahrung von Ärzten, die Patienten in England, Schottland und Irland behandeln, beträgt die durchschnittliche Behandlungsdauer etwa 6 Monate. Viele Kinder mit starkem Speichelfluss müssen kontinuierlich behandelt werden, und unter diesen Umständen sollte das Risiko-Nutzen-Profil in regelmäßigen Abständen (3 Monate) beurteilt werden. In einigen Fällen erfolgt die Behandlung intermittierend. Es gibt zahlreiche Gründe, weshalb eine Behandlung unterbrochen bzw. wiederaufgenommen wird. Eltern könnten die Behandlung während des Urlaubs/Schulferien unterbrechen. Daher hat Proveca die durchschnittliche Behandlungsdauer für die behandelte Bevölkerung auf 6 Monate geschätzt.</p>	<p>Behandlungsdauer von 24 Wochen zugrunde gelegt.</p>
<p>Abschnitt 3.2.2 S. 20</p>	<p>Verbrauch</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zum Verbrauch fest:</p> <p><i>„Der pU nimmt eine 3-malige Gabe der Durchschnittsdosis</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

pro Tag an und errechnet einen Verbrauch für die von ihm ermittelte Behandlungsdauer (164 bis 201 Tage). Er berechnet einen Verbrauch von 8 bis 10 Flaschen zu je 250 ml einschließlich Verwurf. Die vom pU beschriebenen Berechnungen lassen sich nicht bis ins Detail nachvollziehen. Dies betrifft insbesondere die Ermittlung der Gesamtdosis pro Altersgruppe. Detaillierte Berechnungen liefert der pU nicht mit.“

Kommentierung Proveca:

Proveca war der Ansicht, dass die Berechnung im Dossier in Abschnitt 3.3.2 nachvollzogen werden konnte. Nichtsdestotrotz stellt Proveca im Folgenden die Berechnungen detailliert dar.

Rechenschritt 1: Zunächst wurde das Körpergewicht je nach Geschlecht, Altersgruppe und Stufe des Gross Motor Function Classification System (GMFCS) berechnet. Grundlage war die Publikation von Brooks et al. (2011), die Perzentile für das geschlechtsspezifische Körpergewicht von Kindern mit Zerebralparese bestimmt und nach dem GMFCS unterschieden haben (Brooks et al., 2011). Dies wird in folgender Abbildung dargestellt:

Patient Weights (kg)

Female weight(kg) by age(yrs) and cerebral palsy Gross Motor Function Classification						
Age (yrs)	GMFCS1	GMFCS2	GMFCS3	GMFCS4	GMFCS5	GMFCS5_Tube_Fed
3	13,90	13,51	12,59	12,59	11,84	13,35
4	15,83	15,71	14,24	14,25	13,27	15,43
5	17,81	17,62	16,07	15,51	14,57	17,34
6	19,99	19,62	18,03	16,81	15,77	19,13
7	22,29	21,66	19,94	18,31	16,95	20,82
8	24,85	23,92	21,98	19,92	18,17	22,45
9	27,89	26,62	24,28	21,73	19,44	24,02
10	31,59	29,84	26,90	23,67	20,82	25,63
11	35,91	33,63	29,73	25,81	22,29	27,15
12	40,49	37,50	32,78	28,15	23,84	28,62
13	44,81	41,25	35,84	30,53	25,40	29,94
14	48,53	44,65	38,71	32,89	26,95	31,08
15	51,45	47,54	41,27	35,09	28,46	32,06
16	53,69	49,86	43,49	37,10	29,86	32,96
17	55,50	51,55	45,30	38,85	31,23	33,75

Male weight(kg) by age(yrs) and cerebral palsy Gross Motor Function Classification						
Age (yrs)	GMFCS1	GMFCS2	GMFCS3	GMFCS4	GMFCS5	GMFCS5_Tube_Fed
3	14,76	14,16	13,17	13,04	12,25	13,74
4	16,98	16,28	14,45	14,63	13,80	15,77
5	19,07	18,20	16,28	15,75	15,14	17,65
6	21,07	20,13	18,60	17,09	16,34	19,44
7	23,09	22,19	20,68	18,68	17,42	21,19
8	25,37	24,37	22,65	20,35	18,54	22,90
9	28,10	26,93	24,67	21,91	19,74	24,53
10	31,40	29,79	26,89	23,62	21,09	26,10
11	35,29	32,96	29,48	25,58	22,53	27,61
12	39,70	36,69	32,41	27,78	24,12	29,01
13	44,55	40,85	35,63	30,26	25,73	30,38
14	49,48	45,14	38,84	32,94	27,40	31,62
15	54,00	49,13	41,82	35,71	29,11	32,82
16	57,85	52,56	44,50	38,36	30,80	33,92
17	60,93	55,16	46,80	40,76	32,41	34,90

Rechenschritt 2: Unter der Annahme, dass 55 % der Population männlich sind (Johnson, 2002), wurde das Körpergewicht für jede Altersgruppe und Stufe des GMFCS gewichtet. Als Beispielrechnung: Das Körpergewicht eines 3-jährigen Jungen / Mädchen mit GMFCS 1 liegt bei 14,76 kg bzw. 13,90 kg (basierend auf Brooks et al. (2011)). Unter der Annahme, dass 55 % der Population männlich sind, ergibt sich ein Gewicht eines 3-Jährigen mit GMFCS 1 von 14,37 kg (= 13,90 * 55 % + 14,76 * 45 %)

Proportion male children with cerebral palsy

Weight(kg) by age(yrs) and cerebral palsy Gross Motor Function Classification						
Age (yrs)	GMFCS1	GMFCS2	GMFCS3	GMFCS4	GMFCS5	GMFCS5_Tube_Fed
3	14,37	13,87	12,91	12,84	12,07	13,56
4	16,46	16,02	14,36	14,46	13,56	15,67
5	18,92	17,81	16,18	16,64	16,88	17,51
6	20,88	19,92	18,34	16,98	16,08	19,30
7	22,73	21,93	20,35	18,51	17,21	21,02
8	25,14	24,17	22,33	20,10	18,37	22,70
9	28,01	26,70	24,69	21,83	19,61	24,30
10	31,45	29,65	26,89	23,64	20,97	25,85
11	35,57	33,28	29,58	25,88	22,42	27,40
12	40,26	37,08	32,58	27,95	23,99	28,83
13	44,67	41,03	35,72	30,38	25,58	30,18
14	49,03	44,92	38,78	32,93	27,20	31,38
15	52,85	48,43	41,57	35,43	28,82	32,48
16	56,58	51,33	44,05	37,79	30,38	33,49
17	58,48	53,54	46,13	39,92	31,88	34,38

Eine Registerstudie hat die Verteilung von Kindern mit Zerebralparese hinsichtlich der fünf Stufen der GMFCS-Klassifikation berichtet (Reid et al., 2012).

Rechenschritt 3: Der Durchschnittswert für das Körpergewicht jeder Altersgruppe wurde durch Multiplikation der (in Rechenschritt 2) gewichteten Körpergewichte mit der Verteilung hinsichtlich der GMFCS-Klassifikation errechnet. Eine Beispielrechnung: Das Durchschnittsgewicht eines 3-Jährigen aller GMFCS-Stufen errechnet sich aus $14,37 * 0,3314 + 13,87 * 0,2857 + 12,91 * 0,1114 + 12,84 * 0,1457 + 12,07 * 0,0725 + 13,56 * 0,0532 = 13,63$ kg.

GMFCS proportions	
Class	Proportion
GMFCS1	0,3314
GMFCS2	0,2857
GMFCS3	0,1114
GMFCS4	0,1457
GMFCS5	0,0725
GMFCS5TF	0,0532

Weight(kg) by age(yrs)	
Age(yrs)	All GMFCS
3	13,63
4	15,56
5	17,35
6	19,22
7	21,14
8	23,20
9	25,56
10	28,31
11	31,42
12	34,84
13	38,40
14	41,85
15	44,96
16	47,62
17	49,77

Im Folgenden wurden die Gesamtdosen pro Altersgruppe ermittelt.

Folgende Dosierungstabelle wurde für die Dosistitrationsphase für Kinder und Jugendliche für die verschiedenen Gewichtsbereiche der Fachinformation entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Sialanar Dosing

Dose(m) Titration Table					
Min Weight(kg)	Dosing Levels(ml)				
	1	2	3	4	5
13	0,60	1,20	1,80	2,40	3,00
18	0,80	1,60	2,40	3,20	4,00
23	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
28	1,20	2,40	3,60	4,80	6,00
33	1,40	2,80	4,20	5,60	6,00
38	1,60	3,20	4,80	6,00	6,00
43	1,80	3,60	5,40	6,00	6,00
48	2,00	4,00	6,00	6,00	6,00

Rechenschritt 4: Anschließend wurde für jede Dosisstufe und Altersgruppe die adäquate Einzeldosis anhand der Dosierungstabelle sowie den (zuvor in Rechenschritt 3 ermittelten) durchschnittlichen Körpergewichten ermittelt. Hierbei wurde abgerundet, falls nötig.

Dose(m) by age(yrs) and weight(kg)					
Age(yrs)	1	2	3	4	5
3	0,60	1,20	1,80	2,40	3,00
4	0,60	1,20	1,80	2,40	3,00
5	0,60	1,20	1,80	2,40	3,00
6	0,80	1,60	2,40	3,20	4,00
7	0,80	1,60	2,40	3,20	4,00
8	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
9	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
10	1,20	2,40	3,60	4,80	6,00
11	1,20	2,40	3,60	4,80	6,00
12	1,40	2,80	4,20	5,60	6,00
13	1,60	3,20	4,80	6,00	6,00
14	1,80	3,60	5,40	6,00	6,00
15	1,80	3,60	5,40	6,00	6,00
16	1,80	3,60	5,40	6,00	6,00
17	2,00	4,00	6,00	6,00	6,00

Patient Weight	
Age(yrs)	Weight(kg)
3	13,63
4	15,56
5	17,35
6	19,22
7	21,14
8	23,20
9	25,56
10	28,31
11	31,42
12	34,84
13	38,40
14	41,85
15	44,56
16	47,62
17	49,77

Mier et al. (2000) und Zeller et al. (2012a) berichten die

Verteilung hinsichtlich der verschiedenen Dosisstufen:

Dose Level	Dose level proportion
1	0,0600
2	0,0800
3	0,2000
4	0,6000
5	0,0600

Rechenschritt 5: Die Einzeldosen (aus Rechenschritt 4) werden mit der Verteilung der verschiedenen Dosisstufen multipliziert, um die Gesamtdosen pro Dosisstufe pro Altersgruppe zu erhalten. Eine Beispielrechnung: Die Gesamtdosis gewichtet nach Dosisstufe für 3-Jährige errechnet sich aus $0,0600 * 0,60 + 0,0800 * 1,20 + 0,2000 * 1,80 + 0,6000 * 2,40 + 0,0600 * 3,00 = 2,11$

Age(yrs)	Dose(ml) - All Levels
3	2,11
4	2,11
5	2,11
6	2,82
7	2,82
8	3,52
9	3,52
10	4,22
11	4,22
12	4,87
13	5,27
14	5,27
15	5,44
16	5,44
17	5,60

Dose Level	Dose level proportion
1	0,0600
2	0,0800
3	0,2000
4	0,6000
5	0,0600

Es wird eine Gleichverteilung der Zerebralparese über alle Altersgruppen hinweg angenommen.

Rechenschritt 6: Die Gesamtdosen (aus Rechenschritt 5) werden mit der Verteilung der Altersgruppen gewichtet. Als Beispielrechnung: Die gewichtsadjustierte Dosis für 3-Jährige errechnet sich aus $2,11 * 0,0667 = 0,14$

Dose weighted by age proportion	
Age(yrs)	Weighted Dose(ml)
3	0,14
4	0,14
5	0,14
6	0,19
7	0,19
8	0,23
9	0,23
10	0,28
11	0,28
12	0,32
13	0,35
14	0,35
15	0,36
16	0,36
17	0,37

Age(yrs)	Age Proportion
3	0,0667
4	0,0667
5	0,0667
6	0,0667
7	0,0667
8	0,0667
9	0,0667
10	0,0667
11	0,0667
12	0,0667
13	0,0667
14	0,0667
15	0,0667
16	0,0667
17	0,0667

Rechenschritt 7: Zuletzt werden die gewichtsadjustierten Dosen pro Altersgruppe summiert. Als Beispielrechnung: $0,14 + 0,14 + 0,14 + 0,19 + 0,19 + 0,23 + 0,23 + 0,28 + 0,28 + 0,32 + 0,35 + 0,35 + 0,36 + 0,36 + 0,37 = 3,96$ ml.

Average Dose for age 3-17	
Age(yrs)	Average Dose(ml)
3 - 17	3,96

3,96 ml entsprechen 1,58 mg Glycopyrroniumbromid (3,96 ml * 4).

Der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe von 3,96 ml (äquivalent zu 1,58 mg Glycopyrroniumbromid) führt zu einem durchschnittlichen Verbrauch pro Tag von 11,88 ml (= $3,96 \text{ ml} \times 3$; äquivalent zu 4,75 mg Glycopyrroniumbromid) und somit zu einem durchschnittlichen gewichtsadjustierten Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.174,04 ml (= $11,88 \text{ ml} \times 183$) (äquivalent zu 867,42 mg Glycopyrroniumbromid).

	<p>Der Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.174,04 ml entspricht einer Anzahl von 9 Flaschen einschließlich Verwurf (= 2.174,04 ml / 250 ml = 8,70 Flaschen).</p>	
<p>Abschnitt 3.2.2 S. 20</p>	<p>Verbrauch</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zum Verbrauch fest:</p> <p><i>„Als alternative Berechnung können die Mediengewichte der 3- sowie der 17-Jährigen der „Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)“ des Robert Koch-Instituts entnommen werden [18]. Diese fallen für die 3-Jährigen in die unterste (13 bis 17 kg) beziehungsweise für die 17-Jährigen in die oberste (≥ 48 kg) Gewichtskategorie der Dosierungstabelle in der Fachinformation. Anschließend wird die minimale Einzeldosis (0,6 ml) der Dosisstufe 1 für die unterste Gewichtskategorie beziehungsweise maximale Einzeldosis (6 ml) der Dosisstufe 5 für die oberste Gewichtskategorie zugrunde gelegt und somit eine Spanne ermittelt. Folgt man der 3-mal täglichen Gabe, jedoch mit einer maximalen Behandlungsdauer von 168 Tagen entsprechend der Fachinformation, ergibt sich ein Verbrauch einschließlich Verwurf und unter Berücksichtigung der Haltbarkeit nach Anbruch von 3 bis 13 Flaschen.</i></p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Dosierungsschema für Glycopyrronium richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 Mikrogramm/kg Glycopyrronium pro Dosis (entsprechend 16 Mikrogramm/kg Glycopyrroniumbromid pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 64 Mikrogramm/kg Körpergewicht Glycopyrronium oder 6 ml (1,9 mg Glycopyrronium, entsprechend 2,4 mg Glycopyrroniumbromid) dreimal täglich erfolgen, wobei die kleinere Dosis maßgeblich ist. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis beträgt 6 ml.</p> <p>Da es sich um Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes (KG) handelt, wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“⁸ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht für die 3-Jährigen ist 16,2 kg, beziehungsweise für die 17-Jährigen 67,0 kg.</p>

⁸ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

	<p><i>Darüber hinaus können sich weitere Abweichungen zum Verbrauch ergeben, da laut Fachinformation unter anderem empfohlen wird, Glycopyrroniumbromid mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden [10].“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Das IQWiG legt eine alternative Berechnung zum Verbrauch dar, die auf Basis der bereitgestellten Informationen nicht bis ins Detail nachvollziehbar ist. Das IQWiG ermittelt in ihrer Berechnung eine Spanne zum Körpergewicht und zur Dosierung. Proveca hat hingegen eine durchschnittliche Dosis ermittelt, die bereits für alle Altersgruppen und Körpergewichte gewichtet wurde. Die Spanne des Verbrauchs ergibt sich in der Berechnung von Proveca ausschließlich aufgrund der Unter- und Obergrenze der Behandlungsdauer (164 - 201 Tage).</p>	
<p>Abschnitt 3.2.5 S. 21</p>	<p>Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den Jahrestherapiekosten fest:</p> <p><i>„Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebene Spanne zu den Jahrestherapiekosten ist nicht bis ins Detail nachvollziehbar. Legt man eine maximale Behandlungsdauer von 168 Tage und jeweils Spannen zum Körpergewicht und zur Dosierung zugrunde, können sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. Darüber hinaus können sich weitere Abweichungen ergeben, da laut Fachinformation</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

unter anderem empfohlen wird, Glycopyrroniumbromid mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden [10].“

Kommentierung Proveca:

Proveca war der Ansicht, dass die Berechnung im Dossier in Abschnitt 3.3.5 nachvollziehbar war. Dennoch wird die Spanne der Jahrestherapiekosten im Folgenden nochmal detaillierter dargestellt.

Die Spanne der Jahrestherapiekosten wurde wie folgt berechnet:

- 1) Die angenommene jährliche Behandlungsdauer von 183 Tagen (6 Monate * 30,4 Tage) führt zu einer jährlichen, gewichtsadjustierten Gesamtdosis von 2.174,04 ml (= 3,96 ml * 3 * 183), was bei einem Volumen pro Flasche von 250 ml zu einem Verbrauch von 9 Flaschen (einschließlich Verwurf) (= 2.174,04 ml / 250 ml = 8,7) führt.
- 2) Die tatsächlichen Kosten für die GKV pro Flasche betragen 595,62 € (= 631,76 - 1,77 € - 34,37 €), wie im Kapitel 3.3.3 des Dossiers aufgeführt. Dies führt zu Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Sialanar® von 5.360,59 € (= 595,62 € * 9).
- 3) Die Spanne der Jahrestherapiekosten basiert auf Proveca's Annahme zur Spanne der Behandlungsdauer (183 Tage +/- 10 %). Daraus folgert eine abweichende jährliche,

gewichtsadjustierte Gesamtdosis und somit auch eine abweichende Anzahl an verbrauchten Flaschen: So ergibt sich für die Behandlungsdauer von 164 Tagen (= 183 - 10 %) eine Gesamtdosis von 1.948,32 ml, somit 8 Flaschen Verbrauch (= 1.948,32 ml / 250 ml = 7,79) und damit Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr von 4.764,97 € (= 595,62 € * 8). Hingegen ergibt sich für die Behandlungsdauer von 201 Tagen (= 183 Tage + 10 %) eine Gesamtdosis von 2.387,88 ml, somit 10 Flaschen Verbrauch (= 2.387,88 ml / 250 ml = 9,55) und damit Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr von 5.956,21 € (= 595,62 € * 10).

- 4) Auf Basis der Annahmen von Proveca beläuft sich somit die Spanne für die Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient für Sialanar® auf 4.764,97 - 5.956,21 €

Das IQWiG ermittelt in ihrer Berechnung eine Spanne zum Körpergewicht und zur Dosierung. Proveca hat hingegen eine durchschnittliche Dosis ermittelt, die bereits für alle Altersgruppen und Körpergewichte gewichtet wurde. Die Spanne des Verbrauchs ergibt sich in der Berechnung von Proveca ausschließlich aufgrund der Unter- und Obergrenze der Behandlungsdauer (164 - 201 Tage).

Basierend auf der Erfahrung von Ärzten, die Patienten in England, Schottland und Irland behandeln, beträgt die durchschnittliche Behandlungsdauer etwa 6 Monate. Auch wenn die Sialorrhö chronisch ist, können Pflegekräfte und behandelnde Ärzte selbst entscheiden, wann sie Behandlung unterbrechen.

	<p>Viele Kinder mit starkem Speichelfluss müssen kontinuierlich behandelt werden, und unter diesen Umständen sollte das Risiko-Nutzen-Profil in regelmäßigen Abständen (3 Monate) beurteilt werden. In einigen Fällen erfolgt die Behandlung intermittierend. Es gibt zahlreiche Gründe, weshalb eine Behandlung unterbrochen bzw. wiederaufgenommen wird. Eltern könnten die Behandlung während des Urlaubs/Schulferien unterbrechen. Daher hat Proveca die durchschnittliche Behandlungsdauer für die behandelte Bevölkerung auf 6 Monate geschätzt.</p>	
<p>Anhang A S. 31</p>	<p>Charakteristika der eingeschlossenen Studien</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den Charakteristika der eingeschlossenen Studien fest:</p> <p><i>„In der Publikation wird die Studie als doppelblind bezeichnet. Es wird jedoch erwähnt, dass die pflegenden Personen von Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe speziell ermutigt wurden die Studie fortzusetzen. Es ist daher unklar, ob Studienpersonal und pflegende Personen wussten welcher Gruppe die jeweilige Patientin oder der jeweilige Patient zugeteilt war.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Eine ganzheitliche Behandlung (multidisziplinäres Therapieprogramm) kann auch, im Sinne des Good Clinical Practice, im Rahmen klinischer Studien unter Verwendung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>einer Placebobehandlung angenommen werden. Dabei erhalten beide Therapiearme neben der Studienmedikation bzw. Placebo die zugrundeliegende Best Supportive Care im Sinne einer ganzheitlichen Behandlungsstrategie. Dabei nehmen Kinder und Jugendliche mit schwerer Sialorrhö und chronischen neurologischen Erkrankungen wie der Zerebralparese in der Regel an einem ganzheitlichen Rehabilitationsprogramm teil, welches einem Best Supportive Care entspricht. Es umfasst funktionelle Therapieoptionen wie bspw. Logopädie, die in der Regel außerhalb von Facheinrichtungen und anstatt dessen in Kindergärten und speziellen Schuleinrichtungen durchgeführt werden.</p> <p>Der Kommentar in der Publikation zu Zeller et al. (2012a) ist wie folgt zu interpretieren: Wie anhand der mTDS Ergebnisse in Zeller et al. (2012b), Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) ersichtlich ist, kommt es bereits nach wenigen Tagen zur einem spürbaren Effekt, sprich Nachlassen der Sialorrhö, nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid (Mier et al., 2000, Zeller et al., 2012b, Zeller et al., 2012a). Dieser Effekt wird nachvollziehbarerweise bei einer Placebogabe nicht beobachtet. Um eine auswertbare Datenlage am Ende der Studie zu gewährleisten wurden die pflegenden Personen darauf hingewiesen, die Patienten auf der zugewiesenen Studienmedikation zu belassen um die Studienintegrität nicht zu gefährden. Dieser Zusatz hat dementsprechend weder einen Effekt auf die Verblindung der Studienteilnehmer noch auf die Interpretation der zugrunde gelegten Studienmedikation.</p>	
Anhang A	Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich (Tabelle 12)	Die Studienergebnisse für den Endpunkt mTDS aus der Studie Mier 2000 können aufgrund methodischer Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des

<p>S. 35</p>	<p>Das IQWiG führt eine eigene Berechnung von Hedges' g durch (Tabelle 12).</p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Proveca lagen die Originaldaten der Einzelstudien nicht vor, weshalb eine Schätzung bzw. Berechnung des Hedges's g nur anhand der publizierten Daten durch mögliche Verzerrung nicht durchgeführt wurde. Dies wurde vor allem deshalb nicht durchgeführt, da der Hedges'g bei kleinen Stichproben, wie im Fall der vorgelegten Studien, fehleranfällig ist und keine erwartungstreuen Schätzer berechnet werden können. Eine statistische Korrektur ist möglich, allerdings lediglich bei zugrunde Lage der Patientendaten, welche in beiden Studien nicht vorlagen.</p> <p>Die vorgelegten Daten des IQWiG zeigen einen Vorher-Nachher-Unterschied in der Interventionsgruppe, der gut fünfmal so groß ist wie in der Kontrollgruppe. Hedges' g zeigt dabei zusätzlich wie dieser Unterschied in seiner (relativen) Größe zu beurteilen ist: Glycopyrroniumbromid zeigt dabei einen starken r Effekt im Morbiditätsmaßstab mTDS.</p>	<p>mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle, verfügbar und ist damit nicht aussagekräftig.</p> <p>Verwertbare Daten für den patientenrelevanten Endpunkt mTDS liegen nur für die Studie Zeller 2012a vor. Dabei können die Responderanalysen zum mTDS nicht berücksichtigt werden, da in den Zulassungsstudien Zeller 2012a und Mier 2000 unterschiedliche Responsekriterien verwendet wurden, die jeweils nicht validiert sind. Es werden zwei verschiedene Auswertungsstrategien zum mTDS dargestellt: die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die Ergebnisse aus dem statistischen Review der FDA. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Änderung des mTDS zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Die Werte bei Studienbeginn sind jedoch nur in den Unterlagen der FDA enthalten, wobei andere Änderungswerte berechnet wurden, was entsprechend auf eine abweichende Methodik schließen lässt. Beide Auswertungsstrategien zeigen für den Endpunkt mTDS einen gleichgerichteten signifikanten Effekt zugunsten von Glycopyrroniumbromid (Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] bzw. 1,42 [0,68; 2,16]). Auf dieser Basis kann nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden, wie groß das Ausmaß des Vorteils für den Patienten ist.</p> <p>Das Ergebnis im Endpunkt mTDS wird daher insgesamt als nicht quantifizierbar eingestuft.</p>
<p>Anhang A</p> <p>S. 36</p>	<p>Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich (Tabelle 12)</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den Ergebnissen zur Morbidität in Tabelle 12 fest:</p>	<p>Die Studienergebnisse für den Endpunkt mTDS aus der Studie Mier 2000 können aufgrund methodischer Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle, verfügbar und ist damit nicht aussagekräftig.</p>

<p>„Die Responderanalysen zum mTDS werden nicht dargestellt, da sie mit folgenden Unsicherheiten belastet sind. In den Studien Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) werden unterschiedliche Responsekriterien (eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte in Zeller et al. (2012a) und eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte in Mier et al. (2000)) verwendet. Beide Responsekriterien sind nicht validiert und werden weder von den Autoren noch vom pU begründet. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eines der Kriterien ein häufig gebrauchter Standard wäre. Keine der Studien legt einen Mindestwert für den mTDS vor Studienbeginn fest, sodass unklar ist wie viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer das Responsekriterium erreichen konnten (in Zeller et al. (2012a) konnte mindestens 1 Patient/in aufgrund des niedrigen Baseline mTDS eine Verbesserung um 3 Punkte nicht erreichen).“</p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation (entweder in seiner modifizierten oder ursprünglichen Form als TDS) verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (sehr schwer: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; häufig).</p> <p>Die Punktwerte werden dabei mit einer ≥ 3 Steigerung als sehr patientenrelevant anerkannt. Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren</p>	<p>Verwertbare Daten für den patientenrelevanten Endpunkt mTDS liegen nur für die Studie Zeller 2012a vor. Dabei können die Responderanalysen zum mTDS nicht berücksichtigt werden, da in den Zulassungsstudien Zeller 2012a und Mier 2000 unterschiedliche Responsekriterien verwendet wurden, die jeweils nicht validiert sind. Es werden zwei verschiedene Auswertungsstrategien zum mTDS dargestellt: die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die Ergebnisse aus dem statistischen Review der FDA. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Änderung des mTDS zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Die Werte bei Studienbeginn sind jedoch nur in den Unterlagen der FDA enthalten, wobei andere Änderungswerte berechnet wurden, was entsprechend auf eine abweichende Methodik schließen lässt. Beide Auswertungsstrategien zeigen für den Endpunkt mTDS einen gleichgerichteten signifikanten Effekt zugunsten von Glycopyrroniumbromid (Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] bzw. 1,42 [0,68; 2,16]). Auf dieser Basis kann nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden, wie groß das Ausmaß des Vorteils für den Patienten ist.</p> <p>Das Ergebnis im Endpunkt mTDS wird daher insgesamt als nicht quantifizierbar eingestuft.</p>
--	--

	<p>mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer). Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte kann als sehr patientenrelevant eingestuft werden und wurde in Studien als Kriterium zur Definition von Respondern verwendet.</p> <p>Die Durchschnitts mTDS bei Baseline waren vergleichbar in beiden Armen in beiden Studien, deshalb kann dies auch nicht als eine verzerrte Betrachtung gesehen werden. Somit spielt es keine Rolle, wie groß der Unterscheid sein musste.</p> <p>Darüber hinaus ist in Zeller et al. (2012a) beschrieben, dass Patienten von der Studie ausgeschlossen waren, wenn das Ausmaß des Speichelns als „Lippen und Kinn nass, Kleidung an meisten Tagen aber nicht feucht“ klassifiziert wurde, was einem Ausschluss von Patienten mit einem mTDS von < 5 (5 = mittelschwer: nass an Lippen und Kinn; häufig) und damit einem Einschluss von Patienten mit einem Mindest-mTDS von 5 bedeutet. In Mier et al. (2000) ist von schwerer Sialorrhö als Einschlusskriterium die Rede.</p>	
<p>Anhang A</p> <p>S. 36</p>	<p>Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich (Tabelle 12)</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den Ergebnissen zur Morbidität in Tabelle 12 fest:</p> <p><i>„In der Publikation finden sich lediglich Daten für den</i></p>	<p>Die Studienergebnisse für den Endpunkt mTDS aus der Studie Mier 2000 können aufgrund methodischer Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle, verfügbar und ist damit nicht aussagekräftig.</p> <p>Verwertbare Daten für den patientenrelevanten Endpunkt mTDS liegen nur für die Studie Zeller 2012a vor. Dabei können die</p>

	<p>„maximum mean score“. Es ist unklar, welche Analyseart damit gemeint ist. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle angegeben.“</p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Der Antragsteller kontaktierte Dr. Steven Bachrach (SB), einen der Autoren der Mier et al. (2000) Publikation. SB lieferte die folgenden Informationen. "Es gab keine täglichen Messungen. Es gab eine wöchentliche Punktzahl, die die Erfahrung der vorherigen Woche darstellte. Der maximale Durchschnittswert ist der Mittelwert aller besten Werte - einige Patienten hatten ihren besten Speichelwert bei einer niedrigeren Dosis und dies stellt den Mittelwert des besten Ergebnisses jedes Patienten dar, unabhängig davon, ob es sich um die höchste Dosis handelte oder nicht."</p> <p>Proveca interpretiert diese Erklärung dahingehend, dass die maximale mittlere Punktzahl der Durchschnitt der besten Punktzahl war, die jede Testperson erzielte, unabhängig davon, ob die größte Verbesserung, d.h. die niedrigste Punktzahl auf der mTDS, auf der ersten oder einer nachfolgenden Dosierungsstufe erreicht wurde.</p>	<p>Responderanalysen zum mTDS nicht berücksichtigt werden, da in den Zulassungsstudien Zeller 2012a und Mier 2000 unterschiedliche Responsekriterien verwendet wurden, die jeweils nicht validiert sind. Es werden zwei verschiedene Auswertungsstrategien zum mTDS dargestellt: die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die Ergebnisse aus dem statistischen Review der FDA. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Änderung des mTDS zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Die Werte bei Studienbeginn sind jedoch nur in den Unterlagen der FDA enthalten, wobei andere Änderungswerte berechnet wurden, was entsprechend auf eine abweichende Methodik schließen lässt. Beide Auswertungsstrategien zeigen für den Endpunkt mTDS einen gleichgerichteten signifikanten Effekt zugunsten von Glycopyrroniumbromid (Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] bzw. 1,42 [0,68; 2,16]). Auf dieser Basis kann nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden, wie groß das Ausmaß des Vorteils für den Patienten ist.</p> <p>Das Ergebnis im Endpunkt mTDS wird daher insgesamt als nicht quantifizierbar eingestuft.</p>
<p>Anhang A</p> <p>S. 39</p>	<p>Häufige UEs (SOC, PT) – RCT, direkter Vergleich (Tabelle 14)</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den häufigen UEs in Tabelle 14 fest:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>„Gefäßerkrankungen ist gemäß MedDRA-Version 10.0 eine SOC. Es ist unklar, warum diese SOC im Medical Review der FDA als PT unter der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und nicht als eigene SOC aufgeführt wird.“</p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Proveca hat diesen Endpunkt aus den öffentlich verfügbaren Dokumenten extrahiert und dementsprechend, unverändert, aufgeführt. Nichtsdestotrotz ändert die Einteilung nichts an der Kernaussage der Studie.</p>	
<p>Anhang A</p> <p>S. 41</p>	<p>Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich (Tabelle 17)</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den häufigen UEs in Tabelle 17 fest:</p> <p>„Es liegen keine Angaben dazu vor, welche Kriterien ein in der Tabelle aufgeführtes UE erfüllen musste, um als häufiges UE aufgenommen zu werden.“</p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst erscheinen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach</p>	<p>Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE, UE und Abbruch wegen UE wurden für die Studie Zeller 2012a deskriptiv Werte für beide Behandlungsgruppen berichtet. Für die Studie Mier 2000 liegen für den Endpunkt SUE keine auswertbaren Daten vor, während für UE bzw. Abbruch wegen UE hohe Werte in der Interventionsgruppe auftraten.</p> <p>Die PT der Studie Zeller 2012a, die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen, umfassen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Somnolenz und Harnretention sowie die PT Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasenverstopfung, Husten und Ausschlag. In Bezug auf die Studie Mier 2000 umfassen die UE-Begriffe, für die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu verzeichnen war, Nebenwirkungen wie Verstopfung, Übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten, Harnverhalt, Gesichtsrötung und Verhaltensänderung sowie zusätzlich Erbrechen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen verbleiben Unsicherheiten, sodass insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen kann.</p>

	<p>abnehmender Schwere geordnet. Darüber hinaus basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$); ungewöhnlich ($\geq 1/1.000$ bis $<1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $<1/1.000$); sehr selten ($<1/10.000$); nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).</p>	
<p>Anhang A</p> <p>S. 41</p>	<p>Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich (Tabelle 17)</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den häufigen UEs in Tabelle 17 fest:</p> <p><i>„Laut Publikationen bezogen auf 36 Kinder während der Einnahme von Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 Kinder während der Einnahme von Placebo. Es liegen keine Angaben dazu vor, warum nicht jeweils 39 Kinder betrachtet wurden.“</i></p> <p><u>Kommentierung Proveca:</u></p> <p>Laut der Veröffentlichung wurden jeweils 39 Kinder auf die beiden Arme randomisiert. In der Analyse wurde dann die Safety Population, sprich die Patienten, welche auch tatsächlich mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhielten, eingeschlossen (36 Kinder bei Glycopyrroniumbromid und 30 Kinder auf Placebo).</p>	<p>Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE, UE und Abbruch wegen UE wurden für die Studie Zeller 2012a deskriptiv Werte für beide Behandlungsgruppen berichtet. Für die Studie Mier 2000 liegen für den Endpunkt SUE keine auswertbaren Daten vor, während für UE bzw. Abbruch wegen UE hohe Werte in der Interventionsgruppe auftraten.</p> <p>Die PT der Studie Zeller 2012a, die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen, umfassen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Somnolenz und Harnretention sowie die PT Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasenverstopfung, Husten und Ausschlag. In Bezug auf die Studie Mier 2000 umfassen die UE-Begriffe, für die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu verzeichnen war, Nebenwirkungen wie Verstopfung, Übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten, Harnverhalt, Gesichtsrötung und Verhaltensänderung sowie zusätzlich Erbrechen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen verbleiben Unsicherheiten, sodass insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen kann.</p>

Literaturverzeichnis

1. ABDELNOUR-MALLET, M., TEZENAS DU MONTCEL, S., CAZZOLLI, P. A., ASSOULINE, A., POINTON, C., LEVEQUE, N., DOMINIQUE, H., ELMAZRIA, H., ROTHMAYER, M., LENGLET, T., BRUNETEAU, G., LE FORESTIER, N., DELANIAN, S., GONZALEZ-BERMEJO, J., SALACHAS, F., BROOKS, B. R. & PRADAT, P. F. 2013. Validation of robust tools to measure sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a study in a large French cohort. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 14, 302-7.
2. ANONYM (BMJ) 2017. Glycopyrronium for severe drooling in children. *Drug & Therapeutics Bulletin*, 55, 93-96.
3. ARBOUW, M. E., MOVIG, K. L., KOOPMANN, M., POELS, P. J., GUCHELAAR, H. J., EGBERTS, T. C., NEEF, C. & VAN VUGT, J. P. 2010. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*, 74, 1203-7.
4. BROOKS, J., DAY, S., SHAVELLE, R. & STRAUSS, D. 2011. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*, 128, e299-307.
5. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HALS-NASEN-OHREN-HEILKUNDE, K.-U. H.-C. E. V. 2013. S2K-Leitlinie Hypersalivation (Stand 01/2013) (AWMF-Register: 017/075). Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-075l_S2k_Hypersalivation_2013-02.pdf [Accessed 16.07.2018].
6. EUROPÄISCHE UNION (EU) 2006. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Amtsblatt der Europäischen Union.
7. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2011. Assessment report: Buccolam (Midazolam); Procedure No.: EMEA/H/C/002267. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002267/WC500112312.pdf [Accessed 06.07.2018].
8. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Sialanar: EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (Last Update: 11/05/2017, Deutsche Version). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003883/WC500213309.pdf [Accessed 06.07.2018].
9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-029 zu Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der schweren Sialorrhö.
10. JOHNSON, A. 2002. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*, 44, 633-40.
11. MIER, R. J., BACHRACH, S. J., LAKIN, R. C., BARKER, T., CHILDS, J. & MORAN, M. 2000. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154, 1214-8.
12. OSKOUI, M., COUTINHO, F., DYKEMAN, J., JETTE, N. & PRINGSHEIM, T. 2013. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 55, 509-19.
13. PARKES, J., HILL, N., PLATT, M. J. & DONNELLY, C. 2010. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol*, 52, 1113-9.
14. REID, S. M., JOHNSON, H. M. & REDDIHOUGH, D. S. 2010. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*, 52, e23-8.

15. REID, S. M., MCCUTCHEON, J., REDDIHOUGH, D. S. & JOHNSON, H. 2012. Prevalence and predictors of drooling in 7- to 14-year-old children with cerebral palsy: a population study. *Dev Med Child Neurol*, 54, 1032-6.
16. THOMAS-STONELL, N. & GREENBERG, J. 1988. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia*, 3, 73-8.
17. ZELLER, R. S., DAVIDSON, J., LEE, H. M. & CAVANAUGH, P. F. 2012b. 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*, 8, 25-32.
18. ZELLER, R. S., LEE, H. M., CAVANAUGH, P. F. & DAVIDSON, J. 2012a. 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*, 8, 15-23.

5.2 Stellungnahme Professor Lücke

Datum	20. Juli 2018
Stellungnahme zu	Glycopyrroniumbromid, Sialanar®
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Lücke Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef-Hospital und Leiter der Abteilung für Neuropädiatrie Alexandrinestraße 5 44791 Bochum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Lücke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassende Stellungnahme:</p> <p>Die momentane Versorgungssituation ist meiner persönlichen Einschätzung nach unzufriedenstellend. Im Folgenden möchte ich dies näher ausführen.</p> <p>Die Sialorrhö stellt bei Kindern und Jugendlichen mit komplexen neurologischen Grunderkrankungen eines von vielen Alltagsproblemen dar. Sie ist für Einrichtungen wie Kindergärten, -tagesstätten oder speziellen Schulen aus hygienischen Gründen ein Problem. Für Patienten und Pflegende stellt sie zudem aufgrund der daraus resultierenden Stigmatisierung und Dermatitis, die mit der Sialorrhö im Mund-Kinn-Bereich einhergeht, eine große Belastung dar.</p> <p>Patienten mit chronisch neurologischen Erkrankungen erhalten in der Regel bereits in ihrer Einrichtung (wie z. B. Kindertagesstätten, spezielle Schulen, usw.) einen individualisierten Behandlungsplan (Best Supportive Care, BSC), an dem verschiedenste Leistungserbringer (wie bspw. Logopädie, Ergotherapie, Heilpädagogik, Krankengymnastik, Neuropädiatrie usw.) interdisziplinär mitwirken. BSC ist somit multifaktoriell, aber als solches nicht ausreichend, wie ich im Folgenden darstelle.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Lücke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Derzeit werden neben funktionellen Therapien durch Logopäden / Ergotherapeuten sowohl das Scopolamin-Pflaster zur Applikation über die Haut als auch Botulinumtoxin als lokale Injektion in die Speicheldrüsen verabreicht. Erstere Option ist für Familien, deren zeitliche Ressourcen aufgrund der Grunderkrankung ihres Kindes ohnehin schon strapaziert sind, mit einem zusätzlichen, hohen Zeitaufwand verbunden. Die beiden letzten Behandlungsoptionen reduzieren zwar den Speichelfluss, sind jedoch aus ärztlicher Sicht nicht hinreichend, um Patienten eine permanente Verbesserung anbieten zu können. Scopolamin und Botulinumtoxin haben zudem den Nachteil, dass es nach Applikation nicht mehr möglich ist, in die Behandlung im Falle von Nebenwirkungen / Unverträglichkeiten einzugreifen. So hält die Wirkung von Botulinumtoxin bspw. nach Injektion für ca. 3 Monate an und somit auch etwaige Nebenwirkungen. Beide Therapien erfolgen zudem außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete. Die drei verfügbaren Behandlungsoptionen stellen daher aus ärztlicher Sicht keine zufriedenstellende Lösung dar, weshalb eine zusätzliche on-label Alternative aus ärztlicher Sicht wünschenswert ist.</p> <p>Sialanar® bietet dem Arzt erstmals die Möglichkeit, Patienten mit einer schweren Sialorrhö angemessen zu behandeln, d. h. die Dosis per os zu titrieren, an die patientenindividuellen Bedürfnisse anzupassen und das Medikament bei etwaigen Nebenwirkungen rasch abzusetzen.</p>	<p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien (Zeller 2012a, Mier 2000), in denen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Es bestehen für beide Studien Unsicherheiten in Bezug auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem sind beide Studien mit deutlichen methodischen Unsicherheiten behaftet: Neben den sehr geringen Patientenzahlen bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Datenlage ist insgesamt begrenzt. Weiterhin fehlen Langzeitergebnisse zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid gänzlich.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Lücke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich hoffe, mit meiner Einschätzung aus dem ärztlichen Alltag nachvollziehbar dargestellt zu haben, warum die hier bewertete medikamentöse Therapieoption von Sialanar® eine sehr sinnvolle Behandlungsoption zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit schwerer Sialorrhö darstellt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

-

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.

Datum	20. Juli 2018
Stellungnahme zu	Glycopyrroniumbromid, Sialanar®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. Friedrich-Wilhelm-Str. 2 53113 Bonn vertreten durch: PD Dr. med. Armin Steffen <u>Korrespondenzadresse:</u> PD Dr. med. Armin Steffen Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

Vorbemerkung:

Die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. bezweckt die Förderung der wissenschaftlichen und praktischen Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Die Stellungnahme wurde von folgendem Mitglied der DGHNO verfasst:

- PD Dr. med. Armin Steffen - Geschäftsführender Oberarzt an der Klinik für HNO-Heilkunde/HNO-Schlaf Labor des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Leitlinienkoordinator der AWMF-Leitlinie 017/075 „Hypersalivation“
Entwicklungsstufe: S2k

Der Stellungnehmer ist seit vielen Jahren mit der Behandlung von Kindern mit der Hypersalivation/Sialorrhoe vertraut und als Leitlinienkoordinator der AWMF-Leitlinie S2k „Hypersalivation“ seit 2010 qualifiziert.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (PD Dr. med. Steffen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden möchte ich die Wichtigkeit einer neuen Therapieoption untermauern.</p> <p>Kinder und Jugendliche mit Sialorrhö sind nach persönlicher Einschätzung in Deutschland unterversorgt. Dieses hat mehrere Gründe:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Es herrscht noch eine Unkenntnis über die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten unter den behandelnden Ärzten und Therapeuten dieser Betroffenen.2. Bei einigen Behandlungsverfahren wie z. B. operativer Verfahren steht das verbundene Risiko auf Nebenwirkungen bzw. Aufwand dem Misserfolgsrisiko nur in einzelnen Fällen gegenüber.3. Trotz der vielfach guten Ergebnisse der Injektion mit Botulinumtoxin ist dieses eine Methode, die regelmäßig wiederholt werden muss. Da wenige Kliniken dies durchführen, stellt die Wegstrecke oft eine Belastung für Betroffene und	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (PD Dr. med. Steffen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angehörige dar. Zudem setzt dies an die Behandler neben technischen Voraussetzungen wie Ultraschallgeräte auch eine gewisse Erfahrung insbesondere in der Dosierungsfindung voraus. All diese Faktoren schränken den Einsatz der Methode klar ein.</p> <p>4. Sämtliche bisherige Medikamente haben keine explizite Zulassung für die Behandlung der Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen! Die Verordner befinden sich sowohl in rechtlicher Erklärungsnot als auch, dass ein Regress bei ambulanten Verordnungen droht, sofern nicht eine vorherige explizite Einzelfallentscheidung durch die Krankenkasse vorliegt.</p> <p>5. Um eine Kostenübernahme für eine medikamentöse Behandlung zu erhalten, ist im bisherigen Einzelfallverfahren sowohl von den Betroffenen als auch vom beratenden Arzt ein hohes zeitliches Engagement notwendig, weshalb viele Verfahren abgebrochen werden oder gar nicht erst beginnen!</p> <p>Aus diesen Gründen steht mit der Zulassung von Glycopyrrolat bei guten Therapieerfolgsaussichten und vertretbarem Risiko vielen Betroffenen endlich eine effektive und sichere Behandlungsoption zur</p>	<p>AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien (Zeller 2012a, Mier 2000), in denen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Es bestehen für beide Studien Unsicherheiten in Bezug auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem sind beide Studien mit deutlichen methodischen Unsicherheiten behaftet: Neben den sehr geringen Patientenzahlen bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Datenlage ist insgesamt begrenzt. Weiterhin fehlen Langzeitergebnisse zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid gänzlich.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (PD Dr. med. Steffen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfügung, die auch für den verordnenden Arzt eine sichere (on-label) und niedrig schwellige Möglichkeit bietet. Die Darreichungsform als Saft gibt den Familien und betreuendem Umfeld mehr Freiheit bei der Dosisadaptierung, als es durch fixe Dosierung bei Scopodermplastern, alle Monate injiziertes Botulinumtoxin oder gar erfolgte Operation bedeutet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

- Nicht zutreffend

5.4 Stellungnahme PD Dr. Schröder

Datum	20. Juli 2018
Stellungnahme zu	Glycopyrroniumbromid, Sialanar®
Stellungnahme von	PD Dr. med. A. Sebastian Schröder Sozialpädiatrisches Zentrum im Dr. von Haunerschen Kinderspital Lindwurmstraße 4 80337 München

Vorbemerkung:

Aufgrund der insuffizienten Behandlungssituation habe ich in meiner klinischen Tätigkeit (als Oberarzt und Leiter einer Ambulanz mit 700 Kindern mit zentralen Bewegungsstörungen an einem großen universitär angebundenen Sozialpädiatrischen Zentrum mit mehr als 10.000 Überweisungen/Jahr) bereits in den letzten Jahren meine Patienten mit Glycopyrroniumbromid (oral verabreicht) behandelt und damit (empirisch) sehr gute und konstante – und für die Patienten alltagsrelevante – Verbesserungen erreicht.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. A. Sebastian Schröder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur aktuellen medikamentösen (nahezu ausschließlich nicht zugelassenen) Behandlung der Hypersalivation im Kindesalter möchte ich folgende allgemeine Aspekte aus dem klinischen Alltag anmerken:</p> <p>Behandlungskollektiv:</p> <ul style="list-style-type: none">- Alle Kinder zwischen 3-18 Jahren, die einer Therapie bedürfen, um einen dauerhaft vermehrten (alltagsrelevanten) Speichelfluss zu reduzieren, haben medizinisch komplexe Grunderkrankungen. Die Hypersalivation stellt „nur“ eines von vielen Symptomen und Alltagsproblemen dieser Patienten dar.- Eine Hypersalivation, die behandlungsbedürftig ist, stellt eine „seltene Erkrankung“, oder gesundheitspolitisch und -ökonomisch ein „seltenes Symptom“ dar (unter 5/10.000 Kinder).- Die krankheitsbedingte medizinische, soziale und psychologische Belastung im Alltag der Familien ist aber sehr hoch, denn Speichelfluss ist sozial stigmatisierend und beeinträchtigt die Interaktion zwischen der Person mit vermehrtem Speichelfluss und seinem Umfeld und somit die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig.	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Best Supportive Care (BSC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Deutschland sollten alle oben angesprochenen Patienten (und viele sind das auch) aufgrund ihrer komplexen Grunderkrankung in eine regelmäßige medizinische und multiprofessionelle Versorgung eingebunden sein (wie sie z.B. in den Sozialpädiatrischen Zentren angeboten werden). - Es gibt keinen einheitlichen Best Supportive Care (BSC) für Kinder mit Hypersalivation. In ihren Versorgungseinrichtungen (z.B. Förderschulen, Inklusionseinrichtungen, Tagesstätten, etc.) erhalten die Patienten einen auf sie individuell abgestimmten multiprofessionellen Behandlungsplan (z.B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Medikamentöse Therapie, etc.), der regelmäßig ärztlich supervidiert werden muss und wird. - Die drei gängigsten Therapieoptionen in Deutschland zur gezielten Reduktion des Speichelflusses innerhalb des multidisziplinären/multiprofessionellen Behandlungsplans (Best supportive care, BSC) sind: (1) funktionelle Therapien der Logopäden (Schlucktherapie, orale Stimulation, etc.); (2) systemische Medikamentengabe, z.B. Scopolamin-Pflaster zur Applikation über die Haut, und (3) die lokale Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen. - Diese gängigen Therapieoptionen ermöglichen zwar eine 	<p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien (Zeller 2012a, Mier 2000), in denen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Es bestehen für beide Studien Unsicherheiten in Bezug auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem sind beide Studien mit deutlichen methodischen Unsicherheiten behaftet: Neben den sehr geringen Patientenzahlen bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Datenlage ist insgesamt begrenzt. Weiterhin fehlen Langzeitergebnisse zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid gänzlich.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Weiterhin liegen keine Therapieempfehlungen in Leitlinien vor, die auf systematischen Reviews oder anderer methodisch hochwertiger Evidenzgrundlage basieren. Die zur Verfügung stehende Evidenz ist damit insgesamt limitiert. Es konnte keine hinreichende Evidenz für den langfristigen Gebrauch der nicht zugelassenen Therapieoptionen (anticholinerge Muscarinrezeptor-</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. A. Sebastian Schröder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion des Speichelflusses, sie sind aber in den meisten Fällen insuffizient, um für den Patienten eine alltagsrelevante und andauernde Verbesserung zu erreichen. Typische Nachteile sind Zu 1: extrem zeitaufwändig für die Familien mit ihren sowieso schon mit medizinisch bedingten Pflichtterminen überfüllten Wochenkalender. Unabhängig davon ist aber auch ein fehlender flächendeckender Zugang zu kompetenten Therapeuten in Deutschland zu beklagen.</p> <p>Zu 2: relevante systemische Nebenwirkungen der Anticholinergika verhindern eine für den Speichelfluss relevante Dosierung. Gewöhnungseffekte in der Langzeitanwendung sind typisch.</p> <p>Zu 3: wiederkehrende, schmerzhaft Injektion bedeuten ebenfalls einen hohen logistischen Aufwand für die Familien. Ein kontinuierlicher Wirkeffekt im Alltag wird nicht erreicht, da alle drei bis sechs Monate neu injiziert werden muss und aufgrund zu langer Reinjektionsintervalle lange Phasen nicht ausreichender Wirkung resultieren.</p> <p>- Das multiprofessionelle Behandlungsspektrum in Deutschland deckt sich in meiner Erfahrungen mit denen aus dem anglo-amerikanischen (Kongressteilnahmen und Kurzbesuche am National Institute of Health - NIH und in Atlanta Childrens Hospital) und besonders mit denen der australischen Versorgungslandschaft (6 wöchiger Aufenthalt am PM Hospital, Perth, Western Australien).</p>	<p>Antagonisten sowie die Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen) identifiziert werden. Daher sieht der G-BA bei der Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen keine Optionen für eine zielgerichtete Therapie, sondern erachtet die Therapie von Begleitsymptomen in Form von Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßig. Mögliche Therapiemaßnahmen von Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö stellen beispielsweise der Ausgleich von Flüssigkeitsverlust oder die Behandlung von Hautaffektionen dar. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. A. Sebastian Schröder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glycopyrroniumbromid:</p> <ul style="list-style-type: none">- Aufgrund der insuffizienten Behandlungssituation habe ich in meiner klinischen Tätigkeit (als Oberarzt und Leiter einer Ambulanz mit über 700 Kindern mit zentralen Bewegungsstörungen an einem großen universitär angebundenem SPZ mit mehr als 10.000 Überweisungen/Jahr) bereits in den letzten Jahren neben o.g. Therapieoptionen Glycopyrroniumbromid (individuell hergestellt, oder als i.v.-Lösung (Robinul[®], das jedoch für eine andere Indikation zugelassen ist) meinen Patienten verordnet und damit sehr gute und konstante – und für die Patienten alltagsrelevante – Verbesserungen erreicht.- Mit der PUMA Zulassung von Glycopyrroniumbromid, Sialanar[®] habe ich dann in 2017 über internationale Apotheken meine Patienten mit ebenfalls sehr gutem klinischen Erfolg versorgt. Der zusätzliche Benefit des Medikaments liegt in seiner Galenik, da Sialanar[®] als Suspension oral aber auch einfach über eine gastrale Sonde gegeben werden kann. Dies erleichtert auch bei Kindern mit schwere Schluckstörung ein einfaches „titrieren“ der besten individuellen Dosierung unter Berücksichtigung der Tageszeit (Schulbesuch, Familienfest oder „einfach nur“ zu Hause?), der Wochentage (Werktag oder Feiertag und Wochenende? und auch der Jahreszeiten (Im Winter gibt es viel	

Stellungnehmer: PD Dr. med. A. Sebastian Schröder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr periorale Hautprobleme durch Speichelfluss und im Sommer kann ein reduziertes Schwitzen eher zu Temperaturerhöhungen führen).</p> <ul style="list-style-type: none">- In dem bisher zu überblickendem Anwenzeitraum von ca. 1 Jahr hat Sialanar® bei der überwiegenden Mehrzahl meiner Patienten einen festen Platz im BSC Plan eingenommen, da es: (1) gut zu verabreichen ist, (2) die Dosis an die aktuellen Bedürfnisse des Patienten einfach angepasst werden kann und (3) eine kontinuierliche Reduktion der Speichelmenge bewirkt, ohne dass die Familie dafür regelmäßige zusätzliche ausser-Haus-Termine wahrnehmen muss.- Das Nebenwirkungsspektrum der Anticholinergika ist gut bekannt, sodass sich diese gut antizipieren lassen und das individuelle Ansprechen des Patienten berücksichtigt werden kann. Interessanterweise bestätigt sich auch ein positiveres Verhältnis zwischen relevantem Nutzen und Nebenwirkungen für den Patienten. <p>Anmerkungen zum aktuellen Stand der Wissenschaft:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mögliche Limitationen aufgrund des Studiendesigns der dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zu Verfügung gestellten Studien Zeller et al. (2012a) und Mier et	

Stellungnehmer: PD Dr. med. A. Sebastian Schröder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>al. (2000):</p> <p>(1) Wie oben beschrieben stellt BSC keine gute Vergleichsgruppe dar, da alle Patienten sehr individuell therapeutisch versorgt werden, sodass eine Standardisierung der BSC nur schwer möglich ist. Das ist vermutlich der Grund, warum BSC in den Publikationen nicht weiter spezifiziert wird.</p> <p>(2) Der Einsatz einer Placebogruppe ist aufgrund der mittlerweile vorliegenden guten Evidenz über den Nutzen von Glycopyrroniumbromid ethisch nicht mehr vertretbar. Meine Erfahrung anderen großen, multizentrischen, randomisierten Studien zeigt, dass auch die EMA bei bereits langjähriger Erfahrung mit einer Präparation eine Placebogruppe bei pädiatrischen Phase III Studien nicht mehr akzeptiert.</p> <ul style="list-style-type: none">- Eine aktuelle Studie aus Großbritannien (die zum Zeitpunkt der Anmeldung von Sialanar® noch nicht vorlag) unterstützt meine oben beschriebene klinische Erfahrung (Parr et al., 2018). Die Gruppe aus sehr erfahrenen und renommierten Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen ihrer randomisierten, multizentrischen, einseitig verblindeten Studie unmissverständlich, dass als medikamentöse, systemische antihypersalivatorische Dauertherapie Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Scopolamin-Pflaster das Medikament der ersten Wahl sein sollte.- Eine prospektive Datenerfassung zum Nutzen von Sialanar in	

Stellungnehmer: PD Dr. med. A. Sebastian Schröder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung der Hypersalivation in Deutschland sollte unbedingt erfolgen, um den bisher zu erkennenden (empirischen) Nutzen im Alltag prospektiv zu objektivieren. Die Bereitschaft zu einer Teilnahme an einer Beobachtungsstudie der von mir behandelten Patienten und deren Familien ist aufgrund der positiven Wahrnehmung sehr hoch</p> <p>Abschließender Kommentar:</p> <p>Ich hoffe, dass mit der Darstellung der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland nachvollziehbar wird, warum das hier zu beurteilende Medikament (von oral zu verabreichendem Glycopyrroniumbromid, Sialanar®) ein geeignetes Medikament sein kann, um eine „flächendeckende“ Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit relevantem, vermehrten Speichelfluss (einen „seltenen Symptom“ mit hohem Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen) zu bewirken. Die Einführung des Medikaments muss einer prospektiven Nutzen/Risiko Evaluation unterliegen. Darüber hinaus muss die medikamentöse Behandlung in einen multidisziplinären/multiprofessionellen Behandlungsplan (BSC) eingebunden sein.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

München, den 20.07.2018



Ort, Datum

Unterschrift

Literaturverzeichnis

- 1) MIER, R. J., BACHRACH, S. J., LAKIN, R. C., BARKER, T., CHILDS, J. & MORAN, M. 2000. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154, 1214-8.
- 2) PARR, J. R., TODHUNTER, E., PENNINGTON, L., STOCKEN, D., CADWGAN, J., O'HARE, A. E., TUFFREY, C., WILLIAMS, J., COLE, M. & COLVER, A. F. 2018. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. *Archives of disease in childhood*, 103, 371-376.
- 3) ZELLER, R. S., LEE, H. M., CAVANAUGH, P. F. & DAVIDSON, J. 2012a. 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*, 8, 15-23.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.07.2018
Stellungnahme zu	Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.07.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) von Proveca Limited veröffentlicht.</p> <p>Glycopyrroniumbromid ist zugelassen zur symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen. Das Arzneimittel wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) zugelassen. Die Zulassung wurde dabei gemäß EU-Vorgaben unter ausschließlicher Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur erteilt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte Zulassungsevidenz anhand von bibliografischen Daten aus zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Studien (Zeller 2012a und Mier 2000) sowie einer einarmigen Studie (Zeller 2012b) wurde vom IQWiG als nicht verwertbar ausgeschlossen. Das IQWiG bemängelte die fehlende Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Gesetzliche Vorgaben zur Berücksichtigung von Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln bei der Nutzenbewertung ignoriert</p> <p>Die Zulassung für Glycopyrroniumbromid wurde im Rahmen einer</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PUMA-Zulassung gemäß den EU-Vorgaben unter ausschließlicher Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur erteilt. Diese Evidenz wurde vom Hersteller zur Zusatznutzenbewertung vorgelegt. Zugleich beschreibt der Hersteller beschreibt in seinem Dossier, dass im Rahmen des PUMA-Zulassungsprozesses mit der EMA eine Initiierung weiterer Studien an erkrankten Kindern in dieser besonderen Therapiesituation aufgrund der bereits vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (u.a. in Studien von Zeller 2012a, Mier 2000 und Zeller 2012b) als unethisch angesehen wurde.</p> <p>Der Umstand, dass die vorgelegte Zulassungsevidenz sich auf bibliografische Daten aus der wissenschaftlichen Literatur stützt, wird vom IQWiG nicht kommentiert. Auch die Besonderheiten für diese pädiatrische und schwer betroffene Population, die die Durchführung weiterer klinischer Studien (u.a. unter genauer Einhaltung der Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA) an Kindern aus ethischen Erwägungen nicht erlauben, finden in der Bewertung des IQWiG keinerlei Beachtung. Stattdessen beharrt das IQWiG formal auf der, seiner Auffassung nach, nicht einwandfreien Umsetzung der G-BA-Vorgabe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorgelegten Evidenz aus wissenschaftlicher Literatur.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG steht nach Auffassung des vfa im eklatanten Widerspruch zur Vorgabe des Gesetzgebers, die im AMVSG verankert wurde. Durch die gesetzliche Neuregelung sollten die besonderen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien bei Kindern (und damit explizit bei Kinderarzneimitteln mit einer PUMA-Zulassung) in der Nutzenbewertung besser berücksichtigt werden. Diese Vorgabe wird in der IQWiG-Bewertung ignoriert, eine Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln</p>	<p>Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien (Zeller 2012a, Mier 2000), in denen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Es bestehen für beide</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>findet in der Bewertung des IQWiG nicht statt.</p> <p>Der G-BA sollte in seiner Bewertung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	<p>Studien Unsicherheiten in Bezug auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem sind beide Studien mit deutlichen methodischen Unsicherheiten behaftet: Neben den sehr geringen Patientenzahlen bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Datenlage ist insgesamt begrenzt. Weiterhin fehlen Langzeitergebnisse zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid gänzlich.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Professor Rostasy/ Dr. Koch-Hogrebe

Datum	23. Juli 2018
Stellungnahme zu	Glycopyrroniumbromid, Sialanar®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Kevin Rostasy Chefarzt der Abt. Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie Dr. med. M. Koch-Hogrebe Oberärztin, Schwerpunkt Neuropädiatrie Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln - Universität Witten / Herdecke Dr.-Friedrich-Steiner-Straße 5 45711 Datteln

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kevin Rostasy und Dr. med. M. Koch-Hogrebe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir sind eine Klinik der Maximalversorgung (Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln) mit 250 Betten und einer großen neuropädiatrischen Abteilung, die schwerst mehrfach behinderte Kinder sowohl im ambulanten als auch stationären Rahmen betreut. Zahlreiche dieser Kinder mit zentraler Bewegungsstörung / spastischer Cerebralparese leiden unter einer chronischen Sialorrhö. Der relativ übermäßige Speichelfluss entsteht durch insuffiziente oromotorische Fähigkeiten, verminderter zentralnervöser Kontrolle und Koordination oder durch gestörte Schluckabläufe in unterschiedlichem Umfang. Dies führt zu einem Benässen von Lippen, Kinn, Händen, Brustbereich, aber auch der Umgebung. Dies reduziert die sozialen Interaktionsmöglichkeiten, erhöht den Pflegeaufwand. Teilweise kommt es zu Hautinfektionen durch die ständige Benässung sowie zu einer vermehrten Infektanfälligkeit.</p> <p>Diagnostik und Therapiemaßnahmen sind frühzeitig multidisziplinär einzuleiten. Bei Kindern mit hypotoner perioraler Muskulatur können orale Stimulationsplatten als kieferorthopädische Intervention eingesetzt werden. Ein verbesserter Mundschluss kann zur Symptomkontrolle führen. Nicht jedes der schwerst behinderten Kinder toleriert solch eine Stimulationsplatte. Therapeutisch wird ansonsten orofaziale Therapie nach Castillo-Morales eingesetzt. Aus langjähriger Erfahrung wissen wir, dass diese Therapie alleinig bei schwerer chronischer Sialorrhö nicht ausreichend ist. Zugelassene medikamentöse Therapien für dieses Krankheitsbild gibt es in Deutschland nicht. Für diese Kinder als off-Label Behandlung wird häufig Scopoderm-Pflaster 1,5 mg eingesetzt. Es wird bereits bei Kindern < 11 Jahren eingesetzt, muss teilweise auch zerkleinert werden, sodass nur ein Drittel, eine Hälfte</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kevin Rostasy und Dr. med. M. Koch-Hogrebe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder ¾ Pflaster gegeben werden für 72 Stunden.</p> <p>Auch die Botulinumtoxininjektion in die Speicheldrüse ist eine off-Label Behandlung. Sie wird nicht häufig eingesetzt, daher gibt es nur wenige Spezialisten, die Therapie ist somit nicht Jedem zugänglich, ist auch mit möglichen Nebenwirkungen verbunden: Diffusion des Botulinumtoxins A in die Schlundmuskulatur, somit sogar Verstärkung der Schluckstörung.</p> <p>Aus neuropädiatrischer Sicht wird ein Medikament benötigt, welches mit überschaubaren Nebenwirkungen und Risiken eine Symptomkontrolle bietet und zu einer Verbesserung der Lebensqualität dieser schwerst beeinträchtigten Kinder führt. Zwei Studien (Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) zeigen einen positiven Effekt. Verglichen wurde Glycopyrroniumbromid gegen Placebo.</p> <p>Aus Sicht eines großen neuropädiatrischen Zentrums mit Palliativabteilung sehen wir die Notwendigkeit der Markteinführung des Medikamentes Glycopyrroniumbromid (Sialanar®).</p>	<p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien (Zeller 2012a, Mier 2000), in denen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Es bestehen für beide Studien Unsicherheiten in Bezug auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem sind beide Studien mit deutlichen methodischen Unsicherheiten behaftet: Neben den sehr geringen Patientenzahlen bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Datenlage ist insgesamt begrenzt. Weiterhin fehlen Langzeitergebnisse zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid gänzlich.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. MIER, R. J., BACHRACH, S. J., LAKIN, R. C., BARKER, T., CHILDS, J. & MORAN, M. 2000. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154, 1214-8.
2. ZELLER, R. S., LEE, H. M., CAVANAUGH, P. F. & DAVIDSON, J. 2012a. 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*, 8, 15-23.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Glycopyrroniumbromid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. August 2018
von 14.07 Uhr bis 15.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Proveca Limited:**

Herr Dr. Niederhoff

Frau Dr. Shaw

Herr Dr. Walzer

Herr Burgardt (Sträter Rechtsanwälte)

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO):**

Herr PD Dr. Steffen

Angemeldeter Teilnehmer vom **Dr. von Haunerschen Kinderspital München:**

Herr PD Dr. Schröder

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior

Herr Dr. Werner

Angemeldete **Dolmetscherinnen:**

Frau Chisholm

Frau Demircan

Beginn der Anhörung: 14:07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Nachdem die organisatorischen Probleme hinsichtlich der Sitzordnung geklärt sind, begrüße ich Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35 a SGB V. Wir haben es hier mit dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung für Sialanar zu tun, ein PUMA-Arzneimittel, das eben auch über eine entsprechende pädiatrische Zulassung verfügt.

Basis unserer heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni dieses Jahres, die Ihnen vorliegt und zu der auch Stellungnahmen abgegeben worden sind, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, nämlich von Proveca Limited, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., vertreten durch Herrn Privatdozent Dr. Steffen, dann von Herrn Professor Lücke vom St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität Bochum, von Herrn Professor Rostásy und Frau Dr. Högbe, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, dann von Herrn Privatdozent Dr. Schröder vom Dr. von Haunerschen Kinderspital München und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für unser Wortprotokoll, das wir führen, die Anwesenheit überprüfen, damit dies auch entsprechend protokolliert werden kann. Vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Proveca Limited, müsste zunächst Herr Dr. Niederhoff da sein – er ist da –, dann Herr Dr. Schleich – er ist nicht da –, dann Frau Dr. Shaw, Herr Dr. Walzer und Herr Burgardt – sie sind da. Als Dolmetscherinnen müssten da sein Frau Chisholm – das sind Sie – und Frau Demircan – jawohl, sie sitzt in der zweiten Reihe. Des Weiteren müsste für die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Herr Privatdozent Dr. Steffen da sein – ja –, dann für das Haunersche Kinderspital in München Herr Privatdozent Dr. Schröder – er sitzt auch da – sowie Herr Werner und Herr Rasch für den vfa. – Dann haben wir Sie alle aufgerufen; die zwei Dolmetscherinnen hatten wir, die habe ich abgehakt.

An dieser Stelle folgender Hinweis: Ich werde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, bezogen auf Sialanar, hier vorzutragen, insbesondere bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG. Wichtig ist: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils den Namen und ebenso die entsprechende Funktion oder die entsprechende Gesellschaft nennen, die vertreten wird. Wenn die Dolmetscher wegen des Wortprotokolls übersetzen, dann bitte immer so in Stückchen, damit wir das hier auch entsprechend protokollieren können.

Für mich wäre interessant, wenn der pU in seiner einleitenden Stellungnahme darauf eingehen könnte, welche begleitende Therapie in den Studien angewendet worden ist und ob das in einem Bezug zur Versorgungsrealität und zur Versorgungspraxis steht. An die Kliniker hätte ich folgende Frage: Wir haben es hier mit einem PUMA zu tun; hinsichtlich des Sicherheitsprofils liegen sehr begrenzte Daten aus den Studien vor. Im EPAR wird darauf ja auch sehr ausführlich eingegangen. Langzeitdaten fehlen gänzlich, obwohl es sich um eine potenziell kontinuierliche Therapie handelt, klar. Deshalb wäre mir und uns allen sehr daran gelegen, wenn Sie eine Einschätzung zu dem Sicherheitsprofil geben könnten.

Aber zunächst einmal die Gelegenheit für den pharmazeutischen Unternehmer: Wer von Ihnen möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Shaw.

Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan): Meine Damen und Herren! Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Ich möchte mich zunächst einmal bedanken, dass ich hier bei dieser Veranstaltung ein Eröffnungsstatement abgeben darf. Wenn meine Pausen für die Dolmetscherinnen nicht kurz genug sind, dann bitte ich Sie, dass sie mich darauf hinweisen. – Vielen Dank.

Ich möchte zunächst einmal meinen Kollegen Herrn Dr. Carsten Niederhoff vorstellen – er ist von seiner Ausbildung her Biochemiker und auch der Landesleiter hier in Deutschland –, dann Herrn Claus Burgardt von der Anwaltskanzlei Sträter Rechtsanwälte mit einem Schwerpunkt im Medizinrecht; er ist ein Berater für Proveca. Dr. Stefan Walzer ist Gesundheitsökonom und hat an der Nutzenbewertung an diesem Dossier gearbeitet. Mein Name ist Dr. Helen Shaw; ich bin Ärztin und die Leiterin und Mitbegründerin von Proveca.

Proveca ist ein kleines pharmazeutisches Unternehmen aus Großbritannien; es wurde gegründet, um die medizinischen Bedarfe abzudecken, die bisher nicht abgedeckt worden sind, für Arzneimittel, die mit einer besonderen Zusammensetzung und Genehmigung für die pädiatrische Bevölkerung in Europa bestimmt sind, hauptsächlich durch die PUMA-Regulierungsrouten. Das Team von Proveca war zum Beispiel auch für die erste PUMA-Genehmigung verantwortlich, und das war für Buccolam.

Professor Hecken, wie wir bereits gesagt haben, sind wir hier heute anwesend, um über Sialanar zu sprechen. Sialanar ist das erste Arzneimittel mit einer Genehmigung für die Behandlung einer chronischen Sialorrhö in Europa. Es ist indiziert bei einer symptomatischen Behandlung von krankhaft erhöhtem Speichelfluss bei Kindern und auch Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen.

Um den Kontext der Anwendung und auch die Einordnung von Sialanar zu verstehen, ist es wichtig, dass man die Patientenpopulation und auch die Erkrankungen beschreibt, die damit behandelt werden. Neurologische Erkrankungen bei Kindern umfassen eine weite Bandbreite von Erkrankungen. Das häufigste ist dabei Cerebralparese. Es gibt auch weniger gewöhnliche Ursachen, zum Beispiel genetische Erkrankungen, das Angelman-Syndrom und das Rett-Syndrom, sowie Hirntraumata und Hirntumore. Diese Erkrankungen gehen häufig mit unterschiedlichen Co-Erkrankungen einher.

Diese Co-Erkrankungen umfassen zum Beispiel Lernschwierigkeiten, Probleme mit Muskeltonus, Bewegungen und Laufen, Sprechen und Kommunikation, Magen-Darm-Erkrankungen und Schluckbeschwerden. Jedes Kind ist individuell und auch ganz unterschiedlich betroffen. Es gibt Kinder mit milden Erkrankungserscheinungen bis hin zu solchen mit sehr schweren Behinderungen. Auch die Co-Erkrankungen rangieren von mild bis zu sehr schwer, je nach Kind unterschiedlich. Aber allgemein kann man sagen: Je schwerwiegender die Erkrankung ist, umso häufiger sind auch die Co-Erkrankungen und umso häufiger sind die Behinderungen.

Das trifft auch auf die Co-Erkrankungen zu, zum Beispiel die Schluckerkrankungen. Das führt zu der Indikation, an der wir interessiert sind; das ist die Sialorrhö. Die Sialorrhö bezeichnet den unbeabsichtigten Verlust von Speichel durch die Lippen und kann auch von mild bis sehr schwer variieren, bis hin zu profus.

Wir alle haben schon Kinder gesehen, die einen erhöhten Speichelfluss haben; das ist normal bei Kindern unter drei Jahren, vor allen Dingen, wenn sie essen. Einige haben sicherlich auch schon behinderte Kinder gesehen, die sehr viel Speichel produzieren. Aber das ist normalerweise eine Population, die wir nicht sehen. Diejenigen Kinder, für die Sialanar angemessen ist, sind normalerweise sehr schwer behindert mit mehrfachen Erkrankungen und benötigen individuelles Management. Einige davon sind bettlägerig oder benutzen einen Rollstuhl. Sie sind unfähig, alles zu verstehen oder überhaupt zu kommunizieren, haben eine doppelte Inkontinenz, Verhaltensstörungen, schwierige Lernprobleme und auch sehr schlechten Schlaf.

Das zusätzliche Symptom von Sialorrhö ist ein zusätzliches Problem für das Kind, aber auch für die Pflegeperson; denn ein krankhaft gesteigerter Speichelfluss kann zu mazerierter oder infizierter Haut um die Lippen und um den Hals herum führen. Das kann dazu führen, dass Konversationshilfsmittel zerstört werden, weil sie ständig nass sind; das erhöht das Risiko auf Aspiration oder auch von Erkrankungen der Atemwege, und das kann auch zu dem versteckten Trauma von Scham und einer sozialen Isolierung des Kindes und der Familie führen.

Ein typisches Kind, für das eine Behandlung mit Sialanar angebracht wäre und das unter Sialorrhö leidet, hat normalerweise komplexe medizinische Bedürfnisse, und jedes einzelne braucht Behandlung und muss auch gemanagt werden. Cerebralparese oder genetische Erkrankungen können nicht geheilt werden; die Kinder brauchen ihr ganzes Leben lang kontinuierliche Behandlung für alle Erkrankungen. Das ist auch als Best-Supportive-Care bekannt, die bestmögliche unterstützende Behandlung. Das bedeutet, das kann mehrere Formen annehmen, je nach Kind und je nach Ausprägung der damit verbundenen Symptome. Auch die Behandlung und die Fürsorge werden auf jedes Kind abgestimmt und haben auch individuelle Resultate. Vor Sialanar gab es keine genehmigten Produkte für die Behandlung von Sialorrhö.

Im Allgemeinen erhalten diese Kinder eine oder mehrere Physiotherapien, Arzneimitteltherapien für Symptome wie spastische Lähmungen, Verstopfungen oder Infektionen, eine Sprech- und Sprachtherapie und manchmal auch funktionelle Dysphagietherapie, die für Erwachsene empfohlen wird. Dazu gehört, dass der Mund mit einem Lappen abgewischt wird und der Kopf und der Hals positioniert werden. Das bedeutet, dass die BSC, also diese Best-Supportive-Care, die Behandlung und auch das Management ist, das dazu führt, dass man das beste Resultat für den individuellen Patienten hat, und dies als Ganzes gesehen.

Sprech- und Sprachtherapie wird angewandt, damit man den Mund und auch die Kommunikation kontrollieren kann. Das hilft auch Kindern mit Essstörungen und Schluckbeschwerden. Das heißt, bei vielen Kindern ist die Sprach- und Sprechtherapie bereits so weit, dass sie schon ausreichend Verbesserungen auch beim Schlucken und auch bei dem erhöhten Speichelfluss bieten kann. Das trifft auch auf funktionelle Dysphagietherapie zu.

Aber die Sprech- und Sprachtherapie wie auch die funktionelle Dysphagietherapie helfen nicht immer bei einem krankhaft gesteigerten Speichelfluss, vor allen Dingen, wenn das Kind so behindert ist, dass es die Instruktionen nicht versteht und sie auch nicht ausführen kann. Das heißt, eine kleine Anzahl von Kindern wird trotz der BSC weiterhin unter Sialorrhö leiden, mit all den damit verbundenen medizinischen und psychologischen Komplikationen

trotz der BSC. Das ist genau die Gruppe, für die Sialanar angebracht ist. Das ist eine Situation, in der sich nicht nur Deutschland befindet; vielmehr trifft das auch auf ganz Europa zu, auf den Fernen Osten, Australien und auch die USA. Aus diesem Grund können wir sicher sein, dass BSC auch bei den Versuchen in den USA zu Glycopyrroniumbromid weiter angewandt wurde, vor allen Dingen bei Kindern mit krankhaft gesteigertem Speichelfluss.

Das IQWiG hat als Schlussfolgerung aufgeführt, dass Sialanar keinen Zusatznutzen bei dieser Nutzenbewertung bietet. Diese Schlussfolgerung wurde abgegeben, weil die Vergleichstherapie, also diese Best-Supportive-Care, nicht explizit bei dieser Versuchsanordnung erwähnt worden ist; dann wurden diese Versuche als unnötig abgetan. Aber wie wir jetzt auch schon festgestellt haben, erhalten Kinder mit komplexen neurologischen Erkrankungen diese Zusatztherapien, diese Zusatzfürsorge, diese Best-Supportive-Care durchgängig, um das Kind mit all seinen Erkrankungen zu behandeln.

Diese Zusatzversorgung einzustellen, würde die Gesundheit des Kindes erheblich beeinträchtigen und auch die Resultate der Studie sehr negativ beeinflussen. Diese Zusatztherapien einfach aufhören zu lassen, um einen Versuch für die Sialorrhö durchzuführen, ist sehr unwahrscheinlich; dafür könnte man auch keine Genehmigung einer Ethikkommission erhalten, überhaupt keine Genehmigung erhalten, und dies würde sicherlich auch in allen Publikationen der Studie erwähnt werden. Aus diesem Grund sind wir sicher, dass die Kinder in den Studien, auf die wir verwiesen haben, weiterhin Zusatztherapien erhalten haben.

Wenn man die Regeln so streng anwendet, dann verstehen wir, warum das IQWiG beschlossen hat, die gesamte Beweislage abzulehnen; aber indem Sie das tun, haben Sie auch die vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet. Eine solche Bewertung wurde durch die EMA vorgenommen; das hat dazu geführt, dass deren Rating in Bezug auf den Nutzen positiv ausgefallen ist: Im Jahre 2016 wurde eine PUMA-Genehmigung erteilt. Wir sind der Meinung, dass die Genehmigung von Sialanar als PUMA-Arzneimittel zeigt, dass die EMA durchaus akzeptiert hat, dass es ausreichend Beweise für die Wirksamkeit und auch den medizinischen Nutzen gibt. Wir möchten den G-BA bitten, dies bei seiner endgültigen Entscheidung in Bezug auf den Nutzen zu berücksichtigen.

Die einschlägigen Studien sind zwei acht Wochen dauernde randomisierte placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien, die von Zeller 2012a und Mier 2000 durchgeführt wurden. Sie wurden auch unterstützt durch eine 24-wöchige Sicherheitsstudie, eine Unbedenklichkeitsstudie von Zeller 2012 b. In der Studie von Zeller in Bezug auf die Wirksamkeit 2012a wurde Glycopyrroniumbromid in Bezug auf die Verbesserung der Symptome als wesentlich besser als das Placebo eingestuft. Das wurde auf der modifizierten 9-Punkte Teacher's Drooling Scale gemessen, und zu dem gleichen Ergebnis kam auch die Studie von Mier.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Sialanar das einzige genehmigte Arzneimittel für die Sialorrhö bei Kindern mit neurologischen Krankheiten ist, und auch als PUMA-Arzneimittel genehmigt ist. Dieses Medikament hat eine Zusammensetzung, die speziell auf die pädiatrische Population zugeschnitten ist: Es ist nutzerfreundlich in der Applikation und auch darauf ausgerichtet, sowohl dem Kind als auch der Pflegeperson zu nutzen. Es hat eine Wirksamkeit, die bewiesen worden ist, und auch ein Unbedenklichkeitsprofil, das sehr gut dokumentiert ist. Mit Sialanar haben wir das erste und das einzige hier in Deutschland genehmigte Arzneimittel für Kinder mit schweren Behinderungen, die zusätzlich unter sehr

schwerwiegender Sialorrhö leiden. Wir haben die bestmöglichen Beweise in unserem Nutzenbewertungsdossier aufgeführt; aus diesem erschließt sich ein positiver Nutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Shaw, für diese sehr umfangliche Einführung. – Zunächst einmal brauchen wir überhaupt nicht darüber zu diskutieren, dass hier in diesem Raum irgendjemand sein könnte, der an der Behandlungsbedürftigkeit der jetzt in Rede stehenden Kinder zweifelt. Wir haben es hier mit sehr komplexen und sehr behandlungsbedürftigen Fällen zu tun, bei denen es darum geht, eben auch solche Symptomatiken bei ohnehin gesteigerter Morbidität effektiv behandeln zu können.

Dass die EMA die Wirksamkeit bestätigt hat, wird auch nicht infrage gestellt; das ist auch nicht unser Job. Vielmehr ist es unser Job, Folgendes zu überprüfen: Hat dieses Produkt, das von der EMA die Wirksamkeit bestätigt bekommen hat, einen sozialversicherungsrechtlichen Mehrwert gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Sie sehr umfanglich als BSC-Therapie in den verschiedensten Ausprägungen dargestellt haben und die je nach dem zugrundeliegenden neurologischen Krankheitsbild zur Anwendung kommt?

Da ist die spannende Frage nicht die ethische Frage, ob man ein Kind hier hätte unbehandelt lassen können, sondern diejenige, ob im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eben Best-Supportive-Care immer in der jeweils therapieoptimierten Art und Weise eingesetzt worden ist, sodass man dann am Ende bei den Limitationen, die wir kennen – – Deshalb haben wir ja auch eine gesetzliche Regelung, die bei PUMAs einen Evidenztransfer ermöglicht; dies sei einfach gesagt, damit der vfa das nicht noch einmal vorlesen muss. Deshalb ist eben die spannende Frage: Hat man hier tatsächlich BSC immer in der optimierten Ausprägung angewendet, oder hat man das nicht getan? Sie sagen, das waren so schwerkranke Kinder, da wird man das schon getan haben. Ich habe schon so oft in meinem Leben geglaubt, dass man irgendetwas so getan haben sollte, wie man es eigentlich tun sollte, und es war dann nicht so. Deshalb ist die Frage: Wie kann man das aus den Studienprotokollen dann eben extrahieren? Das ist der Punkt, nicht der Punkt, dass ich sage, irgendjemandem müsse eine Therapieoption vorenthalten werden. Das wäre ethisch hochproblematisch.

Dann ist für uns die spannende Rechtsfrage, worauf eben der Rechtsanwalt und auch der vfa hingewiesen haben: Welche Folgerungen ziehen wir mit Blick auf den PUMA-Status daraus? Wir haben ja gesetzlich die Limitation hier bei uns, dass wir Evidenztransfer nur bei PUMAs machen sollen, können, dürfen. Sie wissen, dass wir das auch bei pädiatrischen Arzneimitteln schon getan haben, die eben keine PUMA-Zulassung hatten, weil wir sagen: Es kann nicht von dem Zufall abhängen, ob man eine Anwendungsgebietsausweitung oder eine eigenständige PUMA-Zulassung hat. Da, so sagen wir immer, gibt es Dosisfindungsstudien, gibt es entsprechende übertragbare Evidenz oder gibt es wenigstens ein Minimum an Evidenz, das eben dem pädiatrischen Klientel Rechnung trägt.

Letzter Punkt, den ich ansprechen will, nur damit Sie das einfach sehen: Sie sagen, es gibt ein gesichertes Safety-Profil. Darauf äußere ich: Das sagt der EPAR aber nicht. Im EPAR wird ausdrücklich gesagt – das war die Frage, die ich an die Kliniker richten wollte –, das müsse man schon auch nachbeobachten. Das ist aber überhaupt unabhängig davon, ob Sie jetzt hier mit Zusatznutzen hinausgehen oder nicht. Ein Beschluss würde auf alle Fälle

befristet werden, sodass man dann eben diesen im EPAR adressierten Fragestellungen noch ein Stück weit Beachtung schenken müsste.

Ich würde jetzt einfach mit den Klinikern beginnen wollen. Wie stehen Sie, wenn Sie sich diese mehreren Studien anschauen, zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Ist davon auszugehen, dass hier BSC in der jeweils patientenindividuellen Form kumulativ angewendet und durchgezogen wurde, und wie sind Ihre Einschätzungen jetzt nach den ersten Erfahrungen, die Sie gemacht haben, hinsichtlich der Sicherheitsprofile? – Herr Schröder, bitte schön.

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Herr Professor Hecken, vielleicht darf ich das doch noch einmal ganz kurz mit meinen Worten zusammenfassen: Die Best-Supportive-Care ist etwas, was nicht nur von der Diagnose abhängig ist, sondern wirklich auf individuellster Ebene differenziert angewendet wird. Das heißt, der eine Patient kriegt eine andere Best-Supportive-Care als der andere. Dadurch lässt sich Best-Supportive-Care zwar gerne als ein globaler Überbegriff formulieren, und dies werden diese Patienten spekulativ in den anderen Studien sicherlich erhalten haben. Aber BSC ist extrem abhängig nicht nur vom Patienten, sondern auch von dem Umfeld, in dem der Patient lebt. Deswegen wird dieser Begriff Best-Supportive-Care zu einem extrem komplexen heterogenen Konstrukt. Selbst ich sehe in Wahrnehmung eines großen Versorgungsumfelds in München, dass bei uns in diesem Einzugsgebiet die Patienten diese Best-Supportive-Care oder auch überhaupt die multiprofessionellen Behandlungen ganz unterschiedlich in Anspruch nehmen. Das sind Dinge, die sich bei diesen komplex betroffenen Patienten sehr schwer standardisiert kontrollieren und deswegen auch in einer Studie unterbringen lassen.

Ich bin jetzt noch einmal in die Literatur gegangen, um zu gucken: Es gibt tatsächlich jetzt gerade eine Arbeit aus England aus 2018, die natürlich, als dieser ganze Prozess losging, noch nicht zur Verfügung stand. Aber sie zeigen im Prinzip einen Vergleich Best-Supportive-Care Glycopyrroniumbromid versus Off-label Best-Supportive-Care mit einem auch in Deutschland erhältlichen Patch, den man sich hinter das Ohr klebt, der eine gleiche oder eine ähnliche Wirksubstanz hat; das ist auch ein Anticholinergikum. Das ist eine äußerst umfassende Studie an einem sehr heterogenen, also sehr repräsentativen klinischen Kollektiv von 90 Kindern aus 14 Zentren in England, die dort behandelt worden sind. Am Ende kommt diese Studie mit sehr renommierten Autoren auch vom British Royal Academy Paediatrics – also im Prinzip die Vorstufe zu den dortigen Guidelines dann dort schon publiziert – zu der Conclusion, dass Glycopyrronium definitiv als Medikament der ersten Wahl zu empfehlen ist.

Wenn man also noch mal über diesen Tellerrand hinausschaut, den wir jetzt als Bemessungsgrundlage hatten, dann ist das, glaube ich, mit den neueren Daten – – Selbst wenn man sich überlegt, was man als Best-Supportive-Care nehmen könnte, wenn es darum geht, wirklich ein einziges Medikament herzunehmen, damit man eine echte Vergleichbarkeit hat, dann liegt hier ein Nutzen vor, der tatsächlich jetzt schon die dortigen Meinungsmacher in England veranlasst, eine Empfehlung aus der klinischen Perspektive auszusprechen, dass man das Glycopyrronium nehmen sollte.

In der eigenen Wahrnehmung merke ich, dass das ein extrem positives Medikament für den klinischen Alltag ist, weil es gut zu dosieren ist, leicht zu titrieren ist, wunderbar an den Patienten anzupassen ist – anders als ein Pflaster, das man hinter das Ohr klebt, oder andere Maßnahmen, wenn wir Botulinumtoxin in die Speicheldrüse spritzen. Also, wir sind

tatsächlich sehr froh, wenn wir ein solches Medikament zur Verfügung haben, mit dem wir die Patienten sehr individuell – zum Teil an Hitzeperioden oder auch an Kälteperioden angepasst – dosiert behandeln können. Deswegen wollte ich diese Perspektive hier noch einmal anbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dass BSC hier nicht trivial ist, ist klar. Frau Shaw hat ja eben beschrieben, wie unterschiedlich die Krankheitsbilder sind; die Verläufe sind auch anders, und in der Tat sind hier natürlich das soziale Umfeld und das Behandlungsumfeld ebenfalls kriegsentscheidend. Dieser OLU mit den Pflasterchen, ist der auch bei uns gemacht worden, oder war das ein Spezifikum in Großbritannien?

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Das ist ein Scopoderm-Pflaster; das ist auch in Deutschland erhältlich. Es ist natürlich in der Pädiatrie nicht zugelassen und ist natürlich dann – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn wir immer nur das täten, was zugelassen wäre, hätten wir ja nicht so viel.

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Nein, und das ist auch etwas, was wir anwenden. Aber es ist nicht praktikabel, auch für die Eltern, die alle drei Tage ein Pflaster kleben müssen. Zum Teil müssen sie es durchschneiden und verkleinern, damit die Dosis stimmt, die kontinuierlich an den Patienten abgegeben wird; also, es ist ein Gfrett, wie der Bayer sagt, und das funktioniert nicht. In dieser Studie, sozusagen nach methodischen saubereren Kriterien randomisiert belegt, kommt genau das auch heraus, dass nämlich über diesen Überwachungszeitraum von zwölf Wochen 50 Prozent der Patienten mit Pflaster die Therapie abbrechen, während 80 Prozent der Patienten mit Glycopyrronium weiterbehandelt werden. Das ist etwas, was ich aus eigener Erfahrung mit Botulinumtoxin kenne. Da haben wir eine eigene kleine Studie mit 30 Kindern durchgeführt, die wir mit Botulinumtoxin behandelt haben und bei denen wir auch den Langzeiteffekt untersucht haben. Da war es ebenfalls so, dass eine große Zahl, nahezu 50 Prozent der Patienten, keine zweite Behandlung bekommen haben, obwohl die lokale Wirksamkeit auf die Reduktion der Hypersalivation signifikant war, egal, welches Präparat wir da verwendet haben. Letzten Endes liegt das alles immer an dem logistischen Aufwand, an dem Handling dieses Medikamentes: Bei Botulinumtoxin müssen die Patienten ins Krankenhaus kommen, bei dem Pflaster muss man das schneiden; also, es ist einfach unpraktisch. Insofern unterstützt dies meines Erachtens in der Summe mit der Datenlage aus England 2018 und auch mit meiner Erfahrung gut, was wir klinisch merken, nämlich, dass das wirklich für den Patienten ein echter Benefit ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Steffen und dann vielleicht noch zwei, drei Takte zur Sicherheit, danach Frau Müller.

Herr PD Dr. Steffen (DGHN): Das möchte ich gerne auch noch einmal aufgreifen, weil Sie initial gefragt hatten, was die Sicherheitsaspekte sind, und angesprochen hatten, dass es so oft den Moment gebe, da man sich frage, ob man nicht schon längst einmal dies oder das hätte machen müssen.

Man muss sagen, dass diejenigen Kinder, die von diesen Symptomen betroffen sind, häufig sehr gut aufgefangen sind. Sie werden in Spezialzentren betreut, ebenso wie in München,

wo schon sehr genau und viel geguckt wird, ob nicht an verschiedenen Registern, an verschiedenen Symptomen gezogen werden kann. Das sind Sachen, die man sich in der Erwachsenenmedizin wirklich nur wünschen könnte und die dann dort auch gelebt werden. So kommen zu uns, zum Beispiel in eine Hals-Nasen-Ohren-Klinik, eben tatsächlich Kinder, die häufig schon zwei, drei Therapieversuche gemacht haben oder die wir eben auch mit Botulinumtoxin behandeln und die häufig dann auch Versuche mit anderen Medikamenten im Off-Label-Use gemacht haben, so muss man tatsächlich sagen. Da ist dann tatsächlich das Problem, dass eben viel im Versuchsstadium ist.

Wenn zum Beispiel das Scopoderm-Pflaster eben geschnitten ist, dann ist das eigentlich ein Bruch dieser Anwendungszulassung. Wenn eben Atropin bei Kindern mit einem sehr engen Wirkspektrum verwendet wird und wir eben häufiger die Situation haben, dass die Kinder am Wochenende bei den Eltern sind und in der Woche vielleicht im Internat oder in einer entsprechenden Einrichtung betreut werden, dann stellt sich die Frage: Wer gibt ein Medikament mit einem sehr engen Wirkspektrum als Alternative?

Hier haben wir mit dem Glycopyrrolat ein Medikament, bei dem vielleicht ein Stück weit der Nachteil ist, dass es eine relativ kurze Wirkzeit hat – es muss ja mehrmals täglich gegeben werden, wenn man eine durchgängige Wirkung haben möchte –, aber dass man grundsätzlich, zum Beispiel angesichts von zu erwartenden 38°C, eben dosieren kann. Bei vielen Kinder ist es so, dass sie dann, wenn sie sich aufregen oder angespannt sind – da steht jetzt ein Spielkreis an, es steht eine besondere Einladung an –, sozusagen „wegschwimmen“. Dann ist eben Best-Supportive-Care manchmal, das siebte, achte Lätzchen oder Handtuch vom Hals zu nehmen. Wenn das Best-Supportive-Care ist, so hat dies natürlich keine Nebenwirkungen, außer auf die Waschmaschine und eben die Eltern, die damit belastet sind. Aber die Kinder können dann gezielt für solche Momente, wenn man das weiß, eben auch vorbehandelt werden, und sie haben dann tatsächlich wieder die Chance auf soziale Teilhabe.

Das ist auch eine Motivation, die ich von Patienten kenne, die ich eben mit dem Sialanar kennengelernt habe, dass sie das endlich auch hatten, weil es einfach ist – so ähnlich, wie man den Ibuprofensaft kennt – mit einer solchen Spritze, die man dann eben ansetzt. Man kann es dann breit dosieren, und es kann gerade bei schluckgestörten Kindern auch über die PEG-Sonde gegeben werden. Das ist es, was viele in der Betreuung von schwerkranken Kindern kennen und dann eben einfach übertragen, sodass diese Hemmschwelle niedriger ist. Weiter stellt sich natürlich die Frage, welche Nebenwirkungen dies auf die Langzeittherapie hat. Das ist auch ein Punkt, den wir in der aktuellen Version der Leitlinie Hypersalivation, die wir jetzt gerade schreiben, unbedingt aufnehmen müssen.

Die andere Frage ist: Welche Nebenwirkungen hätten denn die Alternativen, wenn wir über Operationen bei schwerbehinderten Kindern reden, nach denen bei zwei Drittel in der Langzeitbeobachtung das Symptom wieder auftritt, oder wenn wir über Bestrahlung reden, wie man das zum Beispiel bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose macht? Das würde man bei einem Kind, langzeitperspektivisch mit der Induktion von Krebs in den Speicheldrüsen, natürlich nicht machen. Deshalb kann man hier mit einem Medikament, das seit den 60er-Jahren grundsätzlich bekannt ist, natürlich irgendwie auch anders herangehen, um irgendwo das Sicherheitsspektrum zu sehen. Man muss dann sicherlich ein Auge darauf haben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nur, damit kein Missverständnis aufkommt: Dass das Lätzchen und das besabberte Lätzchen keine Nebenwirkungen hat, nur die Eltern belastet, ist klar. Ich will das Lätzchen um Gottes willen nicht mit einem wirksamen Präparat vergleichen. Ich will nur wissen, irgendwie näherungsweise, dass das Lätzchen als Option eben in der Studie mitgelaufen ist und dass man das eben gemacht hat, damit wir da keinen künstlichen Gap aufmachen. Es darf überhaupt kein falscher Zungenschlag in eine solche Diskussion hineinkommen.

(Zuruf: Ohne Lätzchen wäre es ein T-Shirt!)

– Nein, das ist ganz klar. – Frau Teupen und Frau Müller.

Frau Teupen: Viele Fragen haben sich für die Patientenvertretung schon geklärt. Wir haben trotzdem noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, auch an die Praktiker. Es gibt ja doch auch psychiatrische Auffälligkeiten, weil das für diese Kinder noch einmal eine besondere Situation ist. Wir haben nur ganz wenige Zahlen; aber es zieht sich ja schon durch: psychische Erkrankungen, Verhaltensauffälligkeiten. Das ist ja durchaus etwas, was man eigentlich nicht möchte, dass die Kinder, wenn sie zwar nicht mehr sabbern, dann aber völlig unruhig sind und nicht mehr schlafen können.

Und eine andere Frage noch mal: Kann man denn diese Patienten eigentlich genauer beschreiben? Also, es geht um schwerst mehrfach behinderte Kinder; dann hatten wir Hirntumore, psychische Erkrankungen und Paresen. Können Sie das irgendwie zuspitzen, welche Patienten Sie behandeln würden? Kann man das irgendwie umschreiben?

Herr PD Dr. Steffen (DGHNO): Ich möchte es ganz kurz machen, damit Herr Dr. Schröder auch die Chance hat. Stellen Sie sich tatsächlich das Kind im Rollstuhl mit dem schräg gehaltenen Kopf vor: Dann haben Sie das Bild vor Augen. Das sind letztendlich diejenigen Kinder, die davon profitieren, ob die Ursache dafür nun ein Unfall war, weil es mal falsch über die Straße gegangen ist, oder es eben eine Cerebralparese ist.

Ein ganz klarer Punkt sind die psychischen Nebenwirkungen, bei denen man aber dann fragen muss: Wie ist die Eingewöhnung oder Eintitrierung dieses Medikamentes? Ist man dort im Zielbereich? Auch dort kann man natürlich durch diese kurze Wirksamkeit variieren.

Der zweite Punkt ist folgender, und da sind wir wieder in der Konkurrenz zu den anderen Alternativen, sprechen wir über Atropin und Scopoderm-Pflaster. Bevor sie psychische Nebenwirkungen haben, haben sie alle irgendwie eine Sehstörung oder haben mit dem Scopoderm-Pflaster als Reisepflaster eine Müdigkeit, wie man es ja vielleicht kennt, und sie sind dann natürlich mit ihrer Kommunikationsfähigkeit noch einmal viel mehr eingeschränkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schröder.

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Vielleicht kann ich dazu ergänzen. Ich habe von den ungefähr 30 Kindern, die ich seit 2017 mit Glycopyrronium behandelt habe, tatsächlich eine Patientin, über die mir die Eltern dann berichteten, dass sie wieder aufgehört haben, weil sie einfach sozusagen schlecht drauf war. Das war im Prinzip die Zusammenfassung.

Das halte ich auch für einen wichtigen Punkt: Es ist ein Medikament, das man langsam eintitriert. Wir wissen von den Anticholinergika – das ist diese Medikamentengruppe –, dass sie mit Nebenwirkungen behaftet sind. Wir wissen das, wir kennen das, wir können damit

umgehen; wir klären darüber auf und stehen dazu dann auch im Austausch mit den Eltern. Man muss es sich so vorstellen: Das wird titriert, es gibt Wirkungen und Nebenwirkungen, man fragt sich, wo der Benefit ist, was mehr und was weniger nutzt, und wenn ein Patient als Nebenwirkung psychiatrische Auffälligkeiten hat, dann hört man wieder auf, und es ist dann trotzdem ein wirklich guter Versuch gewesen. Wir in der Neuropädiatrie sind das wirklich sehr gewohnt, weil wir bei ganz vielen Patienten tatsächlich so ein bisschen nach dem Erproben gehen müssen. Wir können die Effektgrößen nicht vorhersagen. Das gilt für Botulinumtoxin und andere Medikamente auch.

Noch kurz zum Patientenkollektiv: neuromuskuläre Erkrankungen mit Schluckstörungen, mentale Retardierungen, Kinder, die auch nicht gut schlucken können. Die zentralen Paresen und die Cerebralparesen hat Frau Shaw schon eingangs erwähnt; das ist die häufigste. Wenn ich das überschlage, dann liegen wir in Deutschland bei ungefähr 25.000 Kindern mit Cerebralparese. Von diesen 25.000 Kindern haben bei Weitem nicht alle eine wirklich relevante und therapiebedürftige Hypersalivation. Wenn man das ungefähr über den Daumen peilt – ich habe mir das mal überlegt –, dann müsste man so ungefähr bei 2.500 Kindern herauskommen, für die das in Deutschland eventuell ein relevantes Thema sein könnte; in der Größe liegen wir da. Das ist jetzt nur Cerebralparese.

Für die anderen Kollektive können wir das nicht sicher vorhersagen. In der Studie von Parr, die das Kollektiv, was Sie da in England behandelt haben, aufgeschlüsselt haben, war von Cerebralparese im Prinzip ein gutes Viertel der Patienten betroffen. Wir reden also von maximal 10.000 Kindern in Deutschland. Das ist keine große Zahl. Damit ist das eine seltene Erkrankung oder ein seltenes Symptom; so muss man es sagen. Es ist ja nicht die Erkrankung, sondern es ist ein Symptom, und wir behandeln auch nur symptomatisch. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schröder. – Jetzt habe ich Frau Müller, Herrn Rodewyk und Frau Mostardt. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, eine an die medizinischen Experten, wobei es noch einmal um BSC geht – das hatten wir ja schon angerissen –, und eine an den pharmazeutischen Unternehmer, an den ich noch mal eine Rückfrage zu den Therapieabbrüchen habe.

Bei meiner ersten Frage geht es um den Stellenwert der funktionellen Dysphagietherapie. Das war ja ein Punkt, der speziell angesprochen wurde, der im Rahmen von BSC eigentlich angeboten sein sollte, nicht müsste. In der jetzt leider nicht mehr gültigen S2k-Leitlinie von 2013 wurde die funktionelle Dysphagietherapie als grundlegender Therapiebestandteil speziell für Erwachsene genannt. Es wurde auch, was Sie ebenfalls bereits berichteten, insgesamt für BSC auf in hohem Maße individuellen Umfang und individuelle Intensität sowie darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit, es überhaupt einzusetzen, durch Alter und Kooperationsfähigkeit beeinflusst werde. Jetzt ist meine Frage: Wie sehen Sie in diesem konkreten Fall, bei diesen Patienten mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen – Sie haben es ja gerade geschildert –, die zu einer Koordinationsstörung beim Schlucken und Atmen führen, die Möglichkeit, ein solches Instrument in der Praxis überhaupt in nennenswertem Umfang einzusetzen? Wir reden ja von Kindern zwischen 3 und 18 Jahren.

Herr PD Dr. Steffen (DGHNO): Ich sehe dies sehr begrenzt, genauso, wie Sie es mit Ihrer Frage angedeutet haben, und genauso, wie ich eben den Patienten umrissen habe, dass

das eben hier schwierig ist. Es gibt manchmal die Möglichkeit, mit thermischen oder taktilen Reizen anders zu arbeiten als natürlich bei einem verständigen, aber zum Beispiel durch einen Schlaganfall eingeschränkten Patienten, der an einer Hypersalivation leidet. Deshalb haben die meisten Kinder, um es jetzt einmal genauer zu sagen, eine Art der Schluckdiagnostik schon dabei, gerade wenn es um das Risiko der Aspiration geht: lange Fütterungszeiten, Blauwerden dabei, Husten dabei. Insofern wird diese Schluckdiagnostik dann eben durch Phoniater, also durch Ärzte für Schluckdiagnostik, oder durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte durchgeführt. Wenn sich dort eine Schluckstörung ergibt, dann wird irgendwo gesagt – ich will jetzt nicht sagen, reflexartig –, okay, dann lass uns das wenigstens mal versuchen, nach dem Motto, man hat dann irgendwo jemanden an der Hand, dem man gerade für kindliche Problemfälle eben auch einmal zuweist, sodass man das dann wenigstens einmal versucht. Man muss eben leider nur manchmal die Frage stellen: Ist das eine wirkliche funktionelle Therapie, oder wird das zu einer Beschäftigungstherapie?

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Ich kann zu den Ausführungen von Herrn Steffen gar nicht mehr viel ergänzen. Ich glaube, es ist tatsächlich oft sehr schwierig mit den Patienten in der oralen Sensibilisierung; das ist das, was diese Therapien versuchen. Wenn man mitbekommt, wie diese Patienten vielleicht mit breiiger Nahrung zurechtkommen, mit stückiger Nahrung nicht mehr, mit ganz flüssiger Nahrung auch nicht, weil sie es einfach nicht wahrnehmen können, dann kann man daran sehr viel therapieren; aber die Effektgrößen, die durch diese Therapien erwirkt werden, sind relativ gering. Da stellt sich dann tatsächlich manchmal, wie Herr Steffen gerade gesagt hat, die Frage der Beschäftigungstherapie, gerade bei diesen Familien, die eine extrem hohe Belastung haben, wenn es um Arzt-Patienten- und Therapeuten-Patienten-Kontakte mit einem enormen logistischen Aufwand geht. Stellen Sie es sich vor: Wie bekommen Sie ein 30-kg-Kind mit einem 20-kg-Rollstuhl aus Oberbayern nach München oder eben in die 25 km entfernte Therapiepraxis einer Logopädin, die diese Zusatzqualifikation hat? Also, das ist ja nicht überall um die Ecke zu erhalten. Von daher ist dies dann der Punkt, an dem die Best-Supportive-Care wieder ins Spiel kommt: Das ist extrem individuell und manchmal viel Beschäftigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine deutliche Antwort. – Zweite Frage an den pU: Therapieabbrüche.

Frau Dr. Müller: Jetzt habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde hier kurz – ich glaube, von Ihnen, Herr Dr. Steffen – auf die Therapieabbrüche im Zusammenhang mit der Studie hingewiesen, die noch nicht einbezogen war. Oder waren Sie es, Herr Schröder? Ich weiß es nicht, wer von Ihnen beiden.

Ich habe jetzt die Frage ganz konkret an Sie zu der Studie Mier 2000. Da fiel eine hohe Rate von Therapieabbrüchen wegen UE unter Glycopyrroniumbromid auf, und zwar unter Glycopyrroniumbromid 17,9 Prozent, unter Placebo 2,6 Prozent. In der Studie Zeller 2012a finden sich insgesamt wesentlich niedrigere Raten unter Glycopyrroniumbromid, und sie sind ungefähr vergleichbar hoch: 5,0 versus 5,6 Prozent Therapieabbrüche in den beiden Armen. Haben Sie eine Idee, was die Ursache dafür sein könnte, dass wir hier so unterschiedliche Effekte haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Shaw, bitte.

Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan): Wir haben uns mit diesen Fragen in unserem EMA-Antrag ebenfalls beschäftigt; sie haben nämlich auch ähnliche Fragen gestellt. Dazu haben wir uns die Dokumentation der FDA angesehen, die auch eine zusätzliche Studie darlegt. In Bezug auf die Mier-Studie haben wir uns direkt an einen der Prüfärzte gewandt.

Bei der Mier-Studie war es so, dass das Protokoll eine bestimmte Dosierung vorgegeben hat. Die Titrierung fand durch zwei Studien zur Dosierungsermittlung statt. Das hing davon ab, wie das Gewicht des Kindes war. Bei der Zeller-Studie war die Dosierung breiter und wurde auch länger angebracht. Das heißt, dass man auch länger Zeit hatte, die Wirkungen und die Nebenwirkungen zu beobachten, die man dann auch in den Griff bekommen kann.

Bei der Mier-Studie ist die höhere Dosierung mit geringer Titration wahrscheinlich der Grund, dass da die Therapie mehr abgebrochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das ist eigentlich plausibel.

Frau Dr. Müller: Das ist plausibel. Sie empfehlen dann die Dosierung aus der Zeller-Studie, nehme ich an?

Frau Dr. Shaw (Proveca): Our dosing schedule is based on the dosing from the Zeller study.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles andere wäre auch nicht so gut. Aber das deckt sich ja mit dem, was Herr Steffen und Herr Schröder eben auch gesagt haben: Relative kurze Halbwertszeit, man kann langsam und eben relativ genau aufdosieren, um dann den Patienten so langsam möglicherweise sogar in ein tagesindividuelles Gleichgewicht zu bringen. Das passt ja eigentlich zur Argumentation. – Herr Dr. Rodewyk, dann Frau Mostardt und Herr Hälbig.

Herr Dr. Rodewyk: Noch eine Frage an Herrn Schröder: Sie haben gerade gesagt, wir dosieren auf, und wenn Nebenwirkungen kommen, dann hören wir auf. Sie hören dann nicht auf zu therapieren, Sie gehen wieder einen Schritt zurück? Oder gibt es eine Rationale, dass Sie sagen, wer einmal Nebenwirkungen hat, wird dann immer weiter Nebenwirkungen haben?

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Das ist auch sehr elternabhängig. Wir haben viele Patienten – – Wir kommunizieren, dass Nebenwirkungen auftreten werden; Punkt. Das setzt voraus, dass wir uns, wenn man diesen Punkt erreicht, angucken: Wie zufrieden sind wir mit dem Sekretreduktionseffekt? Dann gehen wir eventuell diesen Schritt zurück, noch mal eins oder auch zwei. Zudem lernen die Eltern im Laufe der Zeit tatsächlich, wo die richtige Relation zwischen Dosiswirkung und Nebenwirkung bei ihrem eigenen Kind liegt.

Ich empfinde es immer als ganz angenehm und natürlich auch sehr praktisch von unserer Seite aus, wenn die Eltern dann selber in ihrem Range so ein bisschen hin- und hertitrieren. Das ist das, was ich am Anfang eben auch meinte: Wenn es draußen 38°C hat – Herr Steffen hat es auch gesagt –, dann braucht man weniger oder dann nimmt man weniger, weil

die Nebenwirkung der zentralen Temperaturerhöhung dann auch tatsächlich schneller durchschlägt. Im Umkehrschluss: Ich habe auch Patienten, die eine zentrale Hypothermie mit einer 32er-Körpertemperatur im Winter haben, und wir können die Körperkerntemperatur bei den Patienten um 2°C anheben; das ist sensationell. Also, es gibt dann manchmal auch Effekte, dass wir mit solchen systemischen anticholinergen Effekten neben der Sekretreduktion auch noch andere positive Wirkungen erreichen. Auch die Herzrate von 32 pro Minute geht dann hoch in den mittleren 40er-Bereich. Also, das ist ein 10-jähriger Knabe; da geht einem manchmal alles auf. Aber das sind die Patienten, um die es dabei geht. Das ist wirklich eine sehr individuelle und komplexe Konstellation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Mostardt und Herr Hälbig.

Frau Dr. Mostardt: Ich habe nur eine kurze Nachfrage zu den Patientenzahlen, die sich vorwiegend an die Kliniker richtet. Der pU hatte ja seine Berechnung der Zielpopulation ausschließlich auf die Cerebralparese abgestellt und hat dafür auch den Anteil der Kinder mit schwerer Sialorrhö berechnet. Er gibt in dem Dossier an, dass ungefähr 70 bis 75 Prozent der Zielpopulation durch diese Kinder mit Cerebralparese abgedeckt ist, und hat dies auch in seinen Stellungnahmen noch einmal belegt. Meine Nachfrage ist jetzt, weil Sie eben irgendetwas von einem Viertel gesagt haben, was Ihre Einschätzung dazu wäre, wie groß im Grunde genommen die Unterschätzung ist, wenn man nur diese Kinder betrachtet.

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Vielen Dank für die Frage. Meines Erachtens ist das eine komplexe Frage, auf die wir keine klare Antwort haben. Aber irgendeine Kalkulation muss man zugrundelegen; ich hatte meine gerade so ein bisschen aufgeführt, eben dann mit dieser Studie hinterlegt, die ich für sehr repräsentativ halte. Ich glaube, am Ende sind und bleiben es wenige, um die es hier geht. Das sind in meiner Kalkulation, die dann eher höher geht als das, was wir aus den IQWiG-Angaben dort haben, immer noch nur 10.000 Kinder, maximal. Ich kann in meiner Wahrnehmung von den Patienten auch total danebenliegen, muss ich zugeben. Ich habe ungefähr 30 Kinder mit Hypersalivation in Behandlung; das ist bei 700 Kindern, die ich sonst so sehe, natürlich doch auch weniger. Ich glaube, diese Frage ist am Ende nicht wahnsinnig entscheidend. Aber vielleicht täusche ich mich da auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Steffen, ist das auch Ratlosigkeit mit der Hoffnung, einen guten Schätzwert zu finden?

Herr PD Dr. Steffen (DGHNO): So war mein Versuch der Kalkulation, als ich dieses Schreiben gemacht hatte, wenn man irgendwie sagt, es gibt zwei Drittel, und dann hatte ich die Daten von diesem ICP-Register genommen. Aber das ist ein ganz breiter Daumen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Ich habe noch eine Frage mit Blick auf die zVT. Die zVT ist ja BSC. Das Anwendungsgebiet ist sehr weit formuliert. Da heißt es „chronisch neurologische Erkrankungen“. ICP ist sozusagen ein Teil, wenn auch ein relevanter Teil. Insgesamt ist das Anwendungsgebiet extrem inhomogen. Wir haben da Patienten mit schweren kognitiven Defiziten und mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten. Meine Frage zielt jetzt darauf ab, inwieweit wir annehmen können, dass es Patienten gibt, die gar nicht für BSC infrage kommen, die also gar nicht in der Lage sind, eine Logo- oder Ergotherapie durchzustehen,

sie überhaupt in Angriff zu nehmen und zu machen. Können Sie sagen, wie groß der Anteil dieser Patienten ist, im Bereich ICP einerseits und in den verbleibenden 30 Prozent, wenn die Zahlen denn stimmen, andererseits? Das ist eine Frage, die ich generell gerne stellen würde, an Sie als Kliniker und dann aber auch mit Blick auf die Studienpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beide drängen sich so richtig nach der nächsten Frage.

Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital): Ich glaube, wir drehen uns öfter noch mal; das ist eine Variation um ein Thema. Ich habe es einmal zusammengerechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, aber darüber sind ganze Musikstücke über vier Stunden gemacht worden.

Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital): Deswegen: Wie viel Zeit haben wir? Das ist dann die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sind eigentlich schon eine Dreiviertelstunde über die Zeit.

Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital): Ich glaube, wir reden von 11 Millionen Kindern in Deutschland. Von denen sind es am Ende vielleicht 5.000 bis 10.000 Kinder, die das bekommen werden. Es ist eine symptomatische Therapie. Es wird weniger Speichel gebildet. Die Ätiologie, die hinter dem Speichelfluss steht, ist sekundär. Natürlich ist sie in der Entstehung primär, aber wir behandeln ein Symptom. Meines Erachtens kann man das wirklich aus den verschiedensten Blickwinkeln beleuchten; aber entscheidend ist: Die Patienten haben eine soziale Beeinträchtigung, sind in der Lebensqualität dadurch behindert und eingeschränkt, dass sie einfach ihr Umfeld benetzen und keinen Kontakt mehr haben, und wir können das reduzieren. – Ich weiche jetzt wahrscheinlich ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich will es einfach nur auf den Punkt bringen. Herr Hälbig versucht ja zu helfen.

Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sage das noch mal ganz einfach: Wir streiten doch hier um die Frage: Ist BSC umgesetzt worden? Darauf sagen Sie: BSC ist patientenindividuell, alles schwierig, man weiß nicht genau, das sind alles komplexe Erkrankungen. – Nun hat er doch gesagt – er ist in diesem Feld auch tätig, wenn er ärztlich tätig ist –: Jetzt muss ich doch davon ausgehen, dass da 30, 40, 50 Prozent dabei sind, bei denen du mit BSC – es sei denn, mit dem Schlabberlätzchen oder mit dem Schwämmchen – , mit irgendwelchen strukturierten logopädischen Maßnahmen überhaupt nicht mehr anzutreten brauchst. Das sind die Fälle, die Sie als Beschäftigungstherapie bezeichnet haben. In Bezug auf sie hat er einfach gefragt: Kann man das irgendwie quantifizieren, weil dies das Delta verkleinern und die Kritik des IQWiG, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie möglicherweise nicht umgesetzt worden ist, ein bisschen relativieren könnte?

Also, mehr an Übersetzung kann ich Ihnen an dieser Stelle nicht geben. Wenn Sie jetzt sagen würden, bei 30 Prozent geht sowieso nichts mehr – ich nehme jetzt mal Ihre 30 Patienten –, dann kommen zehn im Rollstuhl und da kannst du wirklich nur noch mit dem

Schlabberlätzchen etwas machen. Die kannst du zum Logopäden fahren, dann sitzen sie da 20 Minuten, und danach kannst du sie wieder heimfahren, und du hast Kind und Rollstuhl durch die Gegend bewegt, aber wahrscheinlich nichts erreicht. Das war im Prinzip seine Frage: Kann man das quantifizieren?

Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital): Ich glaube, man wird irgendwo bei einem Fünftel landen, die nachher unter der Therapie sind, und man muss ganz ehrlich sagen: Haben sie nachher einmal diese PEG-Sonde, dann hört es auf. Dann haben sich alle irgendwie auf den Status quo einsortiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist klar. – Der pU? – Die Frage war ja an beide gerichtet. In der Studienpopulation? – Frau Shaw wieder.

Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan): Ja, ich würde das genauso sehen. Es gibt immer diese zwei Seiten. Es gibt sicherlich eine Gruppe, für die BSC, egal wie sie aussehen mag, für das individuelle Kind keinen Sinn macht. Dann gibt es auch eine Gruppe, die BSC für Hypersalivation erhalten hat und bei der diese BSC zum Beispiel nicht funktioniert hat. Das ist die Population, über die wir hier sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Steffen, bitte.

Herr PD Dr. Steffen (DGHNO): Einen Satz muss ich noch einmal bringen, gerade wenn es jetzt hier auch sehr zu Recht um die Patientensicherheit und um die Langzeitfragen geht. Wenn man sieht, dass eben Botulinumtoxin bzw. Scopoderm eingesetzt wird, mache ich persönlich es zum Beispiel so, dass ich dann zum Off-Label-Use aufkläre. Wenn ich die Einzelfallkostenübernahme habe, dann ist das eben ein tatsächlich ganz anderes rechtliches Verhältnis zwischen mir und dem Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Herr PD Dr. Steffen (DGHNO): Auch wenn der pU das jetzt nicht so gerne hört: Aber passiert nach drei, vier Jahren Therapie mit Sialanar etwas, entlastet es mich als Rezeptierenden ungemein, dass das einfach ein ganz normaler Vorgang ist, bei dem dann auch die Patienten die klassischen Wege haben, um es eben auch mit Medikamentennebenwirkungen zu melden. Das sind eingetretene Pfade, das sind nicht alles immer Sonderwege. Die Eltern sind es vielleicht gewohnt, haben es aber auch satt, Sonderwege zu gehen, und haben dann einfach auch die Möglichkeit, eben auch ihre Rechte bei Nebenwirkungen anders einzuholen, als wenn es dann eben tatsächlich bei dem Dr. Steffen ist, der gerade jetzt seine Unterschrift gesetzt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist ja klar; deshalb hat der Gesetzgeber ja auch diesen Evidenztransfer bei PUMAs vorgesehen. Deshalb werden PUMAs eben im Zulassungsverfahren a) aus ethischen Gründen, aber b) auch ansonsten tatsächlich mal ein bisschen befördert.

Der Punkt ist eben nur, und deshalb reiten wir so auf dieser zVT herum: Wenn es eine Zulassung für Erwachsene gäbe und wir damit eine hinreichend große Population und irgendwelche Ergebnisse ohne die pädiatrischen Limitationen gehabt hätten, dann hätten wir gesagt, gut, rechnen wir in der Dosis herunter, da kann man Evidenz transferieren. Hier

haben wir das aber nicht, und deshalb müssen wir hier nun eben versuchen, etwas herauszukitzeln; das war soeben die Frage von Herrn Hälbig. Dass natürlich eine zugelassene Anwendung für den Verordner immer etwas ganz anderes ist als der nichtlegalisierte Off-Label-Use – und die Legalisierung kriegen Sie meistens nicht hin; da beißt sich die Katze in den Schwanz, weil die Patienten so klein sind, weil es keine vernünftige Evidenz außer dem gibt, was Sie an klinischer Erfahrung haben –, das ist ganz logisch, und deshalb versuchen wir das ja hier auch irgendwie dann in dieser Tiefe zu diskutieren.

Frau Robert und Herr Kuhn; anschließend würden wir versuchen, einen Cut zu machen. Ansonsten sitzen wir heute Abend um 23 Uhr noch mit unseren Festbetragsgruppen und einem Off-Label-Use hier. Wir legalisieren noch einen Off-Label-Use; das machen wir alles noch.

Frau Robert: Ich würde ganz gerne noch mal auf die Safety zurückkommen. Es ist ja so, dass Langzeit-Safety-Daten fehlen. Wenn man sich die deutsche Leitlinie dazu anschaut, selbst wenn das nur eine S2k-Leitlinie ist, so steht schon darin, dass Glycopyrronium bislang ja auch schon „off label“ verwendet wurde, aber dass die Langzeitbehandlung kritisch ist und dass man es nur für die Kurzzeitbehandlung verwenden sollte. Auch die EMA sieht das Ganze ja kritisch; das hat Herr Hecken einführend bereits gesagt. Das Safety-Profil ist als sehr kritisch zu erachten. Wir hatten anfangs eine „Negative Opinion“ bezüglich Sialanar; dann wurde das noch einmal neu bewertet, woraufhin es eine „Positive Opinion“ gab, wobei trotzdem weiterhin zwei Mitglieder das Safety-Profil als sehr kritisch erachtet haben: Es geht um kardiovaskuläre Risiken, es geht um Harnverhalt usw. Was ist jetzt mit der Langzeitanwendung? In diesem Zusammenhang geht noch eine Frage an den pU, ob dazu in Zukunft möglicherweise Langzeitdaten erhoben werden sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Steffen.

Herr PD Dr. Steffen (DGHNO): Wir haben es in der Leitlinie vorsichtig formuliert, weil gerade wegen dieser Sorge in Bezug auf Nebenwirkungen eben viele Eltern dann auch sagen, sie würden gerne eine Therapie haben, mit der sie manchmal auch durch sind. Deshalb gibt es eben auch immer noch einzelne Situationen, in denen man chirurgische Verfahren anwendet, gar keine Frage. Deshalb gibt es eben hier auch ein wenig den warnenden Finger, dass es nicht, wenn man es einmal rezeptiert, dann automatisch eine Dauerverordnung ist. Das ist der Hinweis, wie wir damals zu dem Stand 2012 mit dieser Leitlinie arbeiten konnten. Da waren die Zeller-Daten noch gar nicht so wirklich da.

Wenn Sie die Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System ansprechen, dann muss man aufpassen: Sprechen wir über allgemeine anticholinerge Nebenwirkungen oder eben über die Nebenwirkungen von Glycopyrrolat, das die Blut-Hirn-Schranke deutlich weniger überschreitet als andere Medikamente und ein anderes Spektrum hat? Von dem Nebenwirkungsspektrum sind es gastrointestinale Probleme, die dabei sind. Das will ich im Vergleich zu Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen nicht verniedlichen, aber insofern sehe ich das auf einem anderen Punkt, der dabei zu setzen ist. Hinsichtlich der genauen Daten kann ich nur darauf verweisen: Letztendlicher Schluss wäre dann, dass es irgendwo eine Auflage gäbe, aufgrund derer man die Patienten eben danach irgendwie beobachtet.

Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital): Ich glaube, das ist eine gute Gelegenheit, tatsächlich diesen Startpunkt mit Sialanar zu nehmen, um dort eine prospektive Beobachtung mit dranzuhängen. Dann wird man tatsächlich auch das erste Mal wieder überhaupt Daten über solche Langzeiteffekte haben. Wahrscheinlich werden diese Daten irgendwann demnächst oder vor Deutschland vielleicht auch in Großbritannien kommen; aber wir haben keine Langzeitdaten. Grundsätzlich gilt: Alles, was Wirkung hat, hat auch Nebenwirkungen. Das heißt, es muss überwacht werden. Das ist meiner Meinung nach dann der wichtige Punkt. Es muss mit implementiert werden, damit wir da weiter gucken können und sehen, wie sich das Medikament dann auch im Langzeitverlauf schlägt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Shaw, bitte.

Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan): Entschuldigen Sie bitte, dass ich jetzt mehrere Dinge ansprechen möchte. Der EMA war durchaus bewusst, dass es eine eingeschränkte Sicherheitsdatenlage gibt, diese sechs Monate, die zur Verfügung stehen, also jedenfalls öffentlich zur Verfügung stehen. Das wurde allerdings auch bei der Beschreibung der Produktmerkmale berücksichtigt. Da wurde gesagt, dass die Patienten alle drei Monate überwacht werden sollen, also ihr hauptsächlicher Punkt natürlich die Titration – das ist der erste Punkt –, aber auch, dass die Patienten alle drei Monate überwacht werden müssen und dass man versucht herauszufinden, welche Nebenwirkungen es sind und ob sie händelbar sind – diese Nebenwirkungen finden sich ja auch nicht bei jedem Patienten statt –; falls man herausfindet, dass diese Nebenwirkungen nicht mehr händelbar sind, dann wird das natürlich auch gestoppt.

Die Auswirkungen auf Herz-Kreislauf haben wir uns natürlich auch angesehen; das wurde von der EMA auch gefordert. Bei dieser Dosierung haben wir keine Auswirkungen auf Herz-Kreislauf feststellen können, denn bei dieser oralen Absorption – das ist ja ein Unterschied zu intravenös als Anästhetikum – ist das so gering, dass es keine Auswirkungen auf Herz-Kreislauf hatte. Es wurde dann durchaus als eine mögliche Auswirkung mit einbezogen, aber das ist bei dieser Dosierung nicht vorhanden.

Ich habe jetzt noch zwei Punkte, die ich ansprechen möchte. Der dritte Punkt bisher ist, dass Glycopyrronium als Anticholinergikum anders ist als andere, denn es durchbricht die Blut-Hirn-Schranke nicht. Das heißt, dass es da nicht zu heftigen neurologischen Nebenwirkungen kommen kann wie bei Hyoscin. In der Studie, die Herr Dr. Schröder erwähnt hatte, wurde auch herausgefunden, dass es da weniger Auswirkungen auf die Verhaltensweise oder Epilepsie als bei anderen Anticholinergika gibt.

Bei unserer Zulassung war ein Schritt, dass wir ein Handbuch für Pflegepersonal, für Fachkräfte zusammengestellt haben, ebenso, dass wir auch eine Studie über die Nutzung dieses Medikaments durchführen, sodass es ein Nebenprodukt dieser Studie ist, dass wir dann über den Zeitraum der Nutzung dieses Medikaments auch Sicherheitsdaten zusammenstellen werden. Das werden wir in all den Ländern tun, in denen das Arzneimittel in den nächsten vier bis fünf Jahren eingeführt werden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Kuhn und Herrn Ermisch, und dann müssen wir auch langsam mal einen Cut machen.

Herr Kuhn: Nur eine ganz kurze Frage, ob ich Sie vorhin richtig verstanden habe, Herr Steffen. Sie sagten aber schon, bei dem Großteil der Patienten wird das Sialanar wahrscheinlich über Jahre hinweg Anwendung finden. Habe ich das richtig verstanden?

Herr PD Dr. Steffen (DGHNO): Davon würde man ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Darauf aufbauend folgende ganz konkrete Frage: Während der EPAR relativ klar von einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Wochen spricht, und zwar mehrfach im gesamten Dokument auf verschiedensten Seiten, ist es ja im SmPC so, dass diese Behandlungsdauer empfohlen und dann etwas kryptisch auf dauerhafte Behandlung in palliativen Situationen verwiesen wird. Was ist jetzt Ihre maximale Behandlungsdauer? Gibt es eine Beschränkung? Laut Dokumentation der Zulassungsbehörde haben Sie sie angeboten, und anscheinend ist sie auch akzeptiert worden. Das ist mein Verständnis des EPAR; dann wäre nach 24 Wochen Schluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU, Frau Shaw.

Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan): Nein ist da die Antwort. Das war eben in dem geltenden Schutzzertifikat schon als Option vorgesehen. Aber die EMA hat sich dagegen entschieden. Es ist nun einmal so, dass einige Kinder nur eine Dosis oder nur eine Flasche von diesem Arzneimittel erhalten, während andere Kinder dieses Arzneimittel ständig weiter benutzen müssen. Das hatten wir jedenfalls bei der Nutzung dieses Arzneimittels in den letzten zehn Jahren in Großbritannien herausgefunden. Bei einigen Kindern wird das einfach mal so als Versuch gestartet, um herauszufinden, ob es funktioniert oder ob sie dann dieses Produkt nicht mehr weiter benutzen möchten. Einige hören dann nach sechs Monaten auf, andere müssen dieses Arzneimittel über viele, viele Jahre nutzen, und andere bekommen es nur einmal verschrieben.

Es ist auch in der Beschreibung der Zulassung enthalten, dass der Patient nach drei Monaten noch einmal überwacht werden sollte und danach ebenfalls alle drei Monate – das kann durch ein Telefonat sein oder auch durch persönliche Besuche – und dass dann die Pflegeperson und auch die ärztliche Betreuung gemeinsam entscheiden, ob man mit diesem Arzneimittel weitermacht oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schröder noch ganz kurz; denn wir reden jetzt seit 90 Minuten um die Frage herum, ob die BSC umgesetzt wurde, also die zVT, und sind jetzt mittlerweile auf entlegene Randkriegsschauplätze gekommen. Ich habe jetzt nur gelernt, dass es im Einzelfall sehr schwer ist, BSC zu pauschalisieren und zu fixieren, dass wir hoffen und alle davon ausgehen, dass es im Einzelfall geschehen ist, und dass es da unterschiedliche Varianten gibt. Jetzt sind wir so langsam endgültig im Gebüsch bei den Fragestellungen. Aber Sie dürfen gern noch etwas ergänzen. – Okay.

Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr und gebe daher dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, was relevant war. Ich bitte darum, jetzt nicht das Krankheitsbild zu beschreiben – wie gesagt, wir sehen das als therapiebedürftig – oder die Symptomatik zu beschreiben – wir sehen das als behandlungsbedürftig an –; vielmehr wäre mir wirklich sehr daran gelegen, wenn Sie noch mal versuchen würden zu verdichten, wie die jeweils patientenindividuell im Einzelfall

festzulegende BSC, die auch darin bestehen kann, dass man sagt, man kann gar nichts machen, weil dieser Patient eben mental nicht anspricht und weil er eben überhaupt nicht erreichbar ist, irgendwo operationalisiert oder aus den Daten noch herausgezogen werden kann. Das ist meines Erachtens die entscheidende Frage.

Fragestellungen in Bezug darauf, wie wir mit dem Sicherheitsprofil umgehen, wenn wir das dann bewerten und sagen, okay, man schließt die Patienten jetzt irgendwie in so eine Beobachtungsstudie oder in irgendein Register ein, damit man eine Langzeitevidenz bekommt, sind trivial; das kriegen wir hin, darüber brauchen wir uns jetzt keine vier Stunden zu unterhalten.

Vielmehr wäre für mich wirklich noch mal der Schwerpunkt: Wie ist in der Studie aus Ihrer Sicht operationalisiert worden, dass man jedenfalls einigermaßen sicher nicht nur sagen kann, die werden schon darauf geachtet haben, sondern sagen kann, es ist davon auszugehen – dies ist möglicherweise auch anhand von Daten nachvollziehbar –, dass man sich den Einzelpatienten angeschaut und gesagt hat, so, da ist jetzt alles ausgeschöpft, oder da kann man nichts mehr machen, oder es wird eben parallel das gemacht, was eben noch als klassische BSC laufen würde? Denn das ist die Frage, über die wir am Ende des Tages dann eben entscheiden müssen. – Wer macht das? – Frau Shaw wieder?

Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan): Ich hoffe, dass ich die Frage richtig verstanden habe. Wie ich schon in meiner Einführung erläutert habe, gibt es Gründe, warum wir davon ausgehen, dass BSC kontinuierlich angewandt worden ist – wie ich schon erklärt habe, sehen wir das als die normale Therapie, ganzheitlich für das Kind als solches, also nicht für die Hypersalivation und auch nicht als Sprech- oder Sprachtherapie, sondern als ganzheitliche Therapie für das Kind – und dass man diese BSC zum Beispiel auch angewandt hat, um zu sehen, ob sie helfen kann, die Hypersalivation zu reduzieren, oder dass die Auswirkungen dieser BSC bedeuten, dass die Hypersalivation reduziert worden ist oder dass es extra diese Therapien gibt, um die Hypersalivation zu kontrollieren.

Die Kinder, bei denen die BSC dazu geführt hat, dass die Hypersalivation kontrolliert worden ist, sind diejenigen Kinder, die die Kriterien für die Nutzung des Arzneimittels nicht erfüllen. Das heißt aber, dass wir davon ausgehen, dass das Kind mit all den Erkrankungen selbst insgesamt noch weiter therapiert worden ist. Ich gehe davon aus, dass das durchaus eine sinnvolle Annahme bei der Fortführung der Studie ist.

Die Tatsache, dass diese drei Studien auch in den USA durchgeführt worden sind, zeigt ja auch eine gewisse Kontinuität; denn da ist die Versorgung ähnlich, also wie die Kinder versorgt werden in dem Land, statt man Studien durchgeführt hätte in unterschiedlichen Ländern mit unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten.

Ich erwähnte es bereits in meiner Einführung: Wenn diese Studie erfordert hätte, dass jegliche Therapie, jegliche Behandlung, die einen Einfluss auf die Hypersalivation hätte, zum Beispiel logopädische Behandlung, hätte gestoppt werden müssen, dann hätte das – davon bin ich ganz überzeugt – ganz explizit auch darin gestanden. Ich bezweifle, dass wir unter diesen Umständen überhaupt eine Genehmigung bekommen hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar; über diese ethische Komponente brauchen wir uns nicht zu unterhalten. – Okay. War's das? – Frau Müller, das war aber jetzt das Schlusswort.

Ich sage es ausdrücklich einmal für alle: Es wird mit mir keine Anhörung mehr geben, die so kurz terminiert ist, insbesondere, wenn dann noch konsekutiv übersetzt wird. Das, was wir hier diskutieren, ist spannend; aber draußen haben wir eben viele Leute stehen, die auf Anhörungen warten; das trübt unsere Stimmung nicht. Wir müssen da durch, und das hier finde ich auch so spannend, dass wir das zu Ende führen. – Also, Frau Müller, noch mal eine Frage.

Frau Dr. Müller: Nein, nein.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; hat sich erledigt, wobei die Frage kürzer gewesen wäre als dieser Hinweis.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich. Sie waren ja als pharmazeutisches Unternehmen zum ersten Mal hier. Ich hoffe, dass Sie sich hier bei uns einigermaßen gut aufgehoben gefühlt und auch den Eindruck gewonnen haben, dass wir uns wirklich sehr intensiv mit Ihren Argumenten auseinandergesetzt haben.

Wir werden das zu werten haben und werden dann eben die kriegsentscheidende Frage zu beantworten haben. Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. – Ich sage ausdrücklich noch mal sowohl für den vfa wie auch für die anwaltliche Begleitung: Wir haben Ihre Hinweise, bezogen auf die Sonderstellung, PUMA-Arzneimittel usw., zur Kenntnis genommen. Sie wissen, dass es da Unterschiede in der Spruchpraxis des G-BA und des IQWiG gibt. Also, das müssen wir jetzt hier nicht diskutieren. Das wird selbstverständlich dann auch noch einmal als Hinweis zu Protokoll genommen.

Somit können wir diese Anhörung an dieser Stelle schließen. – Danke, dass Sie da waren, und danke, dass Sie so große Geduld mit uns hatten und uns die Fragen beantwortet haben. – Wir schließen diese Anhörung. Danke schön.

Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan): Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-029 Glycopyrroniumbromid

Stand: April 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Glycopyrroniumbromid

[zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern ab 3 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine zugelassenen Arzneimittel.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Funktionelle Dysphagietherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2017-B-029 (Glycopyrroniumbromid)

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10.04.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	3
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	5
Systematische Reviews.....	9
Leitlinien	15
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	20
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Literatur:.....	23

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Sialorrhö durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 353 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CP	Cerebral palsy (Zerebralparese)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

Cochrane Reviews

<p>Walshe M et al., 2012 [4].</p> <p>Interventions for drooling in children with cerebral palsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>(1) To evaluate the effectiveness and safety of interventions aimed at reducing or eliminating drooling in children with cerebral palsy.</p> <p>(2) To provide the best available evidence to inform clinical practice.</p> <p>(3) To assist with future research planning.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: children/adolescents aged 0 to 18 years with a clinical diagnosis of any type of CP and all severities of drooling Intervention/Komparator: any intervention which aimed to reduce or eliminate drooling</p> <p>We made the following comparisons.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intervention versus no intervention 2. Intervention versus placebo 3. Intervention versus other intervention. <p>Endpunkte:</p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduction of volume of saliva produced 2. Reduction of frequency and severity of drooling 3. Client and/or carer satisfaction with intervention <p><i>Secondary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adverse effects including increase in drooling, dysphagia, compromised medical health, compromised dental health, negative social consequences, negative psychological consequences, hospitalisation, death 2. Change in quality of life, self esteem and self-concept 3. Proxy measures of reduction in unwanted symptoms other than drooling (e.g. reduction in skin chafing, candida albicans, odour) 4. Non-compliance with intervention <p>We considered three time frames: (1) immediate change, (2) medium term change (three to 18 months) and (3) long term change (18 months +).</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to December 2010 in following data bases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); Medline via Ovid ; EMBASE; CINAHL; ERIC; Psych INFO; Web of Science; Web of Knowledge; AMED; SCOPUS; Dissertation Abstracts and Clinical trials web site und zusätzliche Handsuche.</p>
--	--

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (5 RCTs und 1 CCT) von 9 Studien berücksichtigt, n=198

Es wurden RCTs und CCTs berücksichtigt. CCTs waren Studien folgender Definition: We defined CCTs as all trials that involved at least one test treatment aimed at improving or eliminating drooling and one control treatment; or no treatment with a non-randomised but bias free method of assigning patients to the test treatment.

Qualitätsbewertung der Studien: selection bias, performance bias, attrition bias, detection bias and reporting bias. A Risk of Bias table was completed for each study

3. Ergebnisdarstellung

Risk of Bias Bewertung:

The quality level of all the body of evidence across all interventions was rated as 'Low'.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alrefai 2009	?	?	?	-	-	?
Camp-Bruno 1989	?	?	?	-	-	-
Jongerius 2004a	?	?	-	?	-	-
Lin 2008	?	?	?	?	?	?
Mier 2000	?	?	?	-	-	?
Reid 2008	+	+	-	-	-	+

Heterogenität: There was not sufficient homogeneity in terms of participants, interventions, and outcome measures used to perform a meta analysis.

Therapie:

The included studies involved two interventions; BoNT-A and pharmaceutical interventions. (benztropine and glycopyrrolate).

Effect of Botulinum Toxin A

- Reid 2008: n=31 children with CP, BoNT-A vs. no intervention
- Alrefai 2009: n=34 children, BoNT-A vs. placebo
- Lin 2008: n=13 children with CP, BoNT-A vs. placebo
- Jongerius 2004a: n=45 children with CP, Botox® (Allergan) with scopolamine patches

Wirksamkeitsendpunkte:

It is clear that botulinum toxin does have some effect on the amount of saliva produced and on the frequency and severity of drooling. Not all children may respond to a single dose injection (Alrefai 2009; Reid 2008). All studies showed some statistically significant change for treatment groups up to 1month post injection. There is insufficient evidence to form any further conclusions.

Safety:

The adverse effects to BoNT-A reported were transient increase in drooling (Alrefai 2009), transient flu like symptoms (Jongerius 2004a), chest infection (Reid 2008) swallowing difficulties (Jongerius 2004a; Reid 2008) speech difficulties, an increase in more viscous saliva, and the onset of seizure activity (Reid 2008). Overall, 18% of the children in Alrefai 2009, 13% in Jongerius 2004a, and 29% in the study reported by Reid 2008 developed side effects. It is unclear whether all adverse effects reported were directly related to the intervention. It is unknown if the children who developed adverse effects in the Reid 2008 study included children with CP

Pharmaceutical Interventions

- Camp-Bruno 1989: n=7; benztropine vs. placebo
- Mier 2000: n=39 ,glycopyrrolate vs. placebo

Wirksamkeitsendpunkte:

Salvary flow: Camp-Bruno 1989: statistisch sign. Vorteil für Benztropin ($p < .001$) gegenüber Placebo

frequency and severity of drooling: Camp-Bruno 1989 found a statistically significant difference between both placebo and intervention in the frequency and severity of drooling immediately after intervention ($p = 0.001$).

Mier 2000 using an adaptation of Thomas-Stonell and Greenberg Scale also found a statistically significant difference between the placebo and intervention immediately after intervention ($p < 0.001$).

It is unknown how long the effects of these medications lasted in terms of reducing the quantity of saliva produced and reducing the frequency and severity of drooling.

Safety:

Mier 2000 found that 69% (25/36) children reported adverse effects while taking glycopyrrolate. The adverse effects of glycopyrrolate reported were behaviour changes involving hyperactivity and irritability. Medical side effect reported were constipation, diarrhoea, dry mouth, dehydration, urinary retention, urinary tract infection, headache, fever, drowsiness, dizziness, dilated pupils, blurred vision, facial flushing, rash, nasal congestion, vomiting, dehydration, thickened secretions (in child with tracheostomy), worsening of epilepsy.

The adverse effects of benztropine reported were behaviour changes such as irritability and listlessness. Medical side effects reported were insomnia, vomiting, dilated pupils, disorientation, facial flushing, 'glassy eyes', stomachache, and dry mouth. Hospitalisation or death was not reported as an adverse effect of any intervention.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence to evaluate the effectiveness and safety of interventions aimed at reducing or eliminating drooling in children with cerebral palsy or to provide the best available evidence to inform clinical practice.

It was not possible to reach a conclusion on the effectiveness and safety of either BoNT-A or the pharmaceutical interventions, benztropine and glycopyrrolate. There is insufficient evidence to inform clinical practice on interventions for drooling in children with CP.

Systematische Reviews

<p>Rodwell K et al., 2012 [2].</p> <p>Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to systematically review the efficacy and safety of botulinum toxin (BoNT) injections to the salivary glands to treat drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: children aged 0 to 18 years with drooling secondary to oromotor dysfunction and a diagnosis of CP, neurodevelopmental disability, or intellectual disability</p> <p>Intervention: botulinum toxin (BoNT) injections</p> <p>Komparator: nicht näher ausgeführt</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objective measures: drooling quotient and salivary weight, bib changes per day, and salivary flow rate • Subjective measures: Drooling Impact Scale, Drooling Frequency and Severity Scale (DFSS), and a visual analogue scale, which rely on caregiver's impressions of the quantity of drooling <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), EMBASE, and the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) was conducted (up to 1 October 2011). Data sources included published randomized controlled trials (RCTs) and prospective studies</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs, 11 prospective studies, n=315 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: PEDro scale: PEDro scores of up to 6 were regarded as having adequate internal validity Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines for prospective studies.</p> <p><i>Anmerkung zum Review: „Es werden nur Ergebnisse aus RCTs in der Synopse dargestellt.“</i></p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Qualitätsbewertung:

Four of the five RCTs scored 6 or more on the PEDro scale, correlating with good methodological quality;(Basciani et al, Alrefai et al, Lin et al., Reid et al.) the fifth RCT (Nordgarden et al) was terminated because of adverse events, so that intention-to-treat analysis was not possible. Two RCTs compared salivary gland BoNT injections and placebo (normal saline). 19,20 The other RCTs did not use a placebo and so blinding to treatment was not possible.17,21,22

Wirksamkeitsendpunkte:**Objective measures:**Salivary weight. 2 RCTs

- Basciani 2011: Compared with a control group (n=7), children who received the medium- or high-dose BoNT-B (n=20) exhibited a reduction in recorded salivary weight measured at 4 weeks post BoNT-B (medium dose: mean difference) 5.2 [95% CI -11.0 to 0.6]; high dose: mean difference) 6.9 [95% CI)12.7 to)1.1]).
- Lin 2008: did not report a significant result from BoNT-A. Children who received BoNT-A (n=6) had decreased salivary weight at 4 weeks post BoNT-A compared with a control group (n=7; mean difference- 0.8; 95%CI -1.5 to 0.0).

Bibs per day (1 RCT):

- Basciani 2011: children who were allocated to the medium- and high-dose BoNT-B subgroups used significantly fewer bibs per day at 4 weeks (mean difference -19.3 [95% CI -25.1 to -13.5]; high dose: mean difference -19.4 [95% CI -25.5 to -13.3])

Drooling quotient (2 RCTs):

- Nordgarden H, 2012: demonstrated a 22% reduction in the observed number of drooling episodes between follow-up and baseline (for BoNT-A);
- Alrefai A 2009: demonstrated a reduction of 10% (for BoNT-A)

subjective measures:Drooling Frequency and Severity Scale

- 3 RCTs in meta-analysis: BoNT vs. control after 4 weeks after intervention: children who received BoNT-A or -B (n=35) scored a mean difference of -3.4 (95% CI -3.9 to -2.9; p<0.001) (siehe Abb. unten)

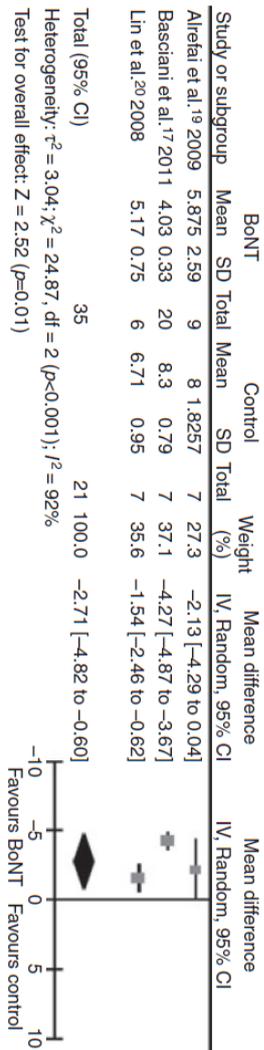


Figure 2: Meta-analysis of randomized trials of botulinum toxin to salivary gland for the treatment of drooling in cerebral palsy. Note: Basciani et al. reflects a combined score of low-, medium-, and high-dose subgroups.

Drooling Impact Scale.

- Reid et al: children who received salivary gland BoNT (n=24), compared with children in a control group (n=23), showed significant reductions in drooling (mean difference -27.5; 95% CI -35.3 to -19.6; $p < 0.001$).

Quality of life:

Nicht in RCTs gemessen

Adverse events:

The most significant reported problems were severe dysphagia, requiring hospitalization for nasogastric feeding, and pneumonia. Seven studies in total reported deterioration in feeding and swallowing with either BoNT-A or BoNT-B; this occurred mainly in

	<p>the first 2 weeks. Coughing (pooled saliva) was observed in two of 17 children in one study,²⁵ and one RCT reported a chest infection (not requiring hospitalization) in one of the 48 participants.²¹ A change in the viscosity/thickened saliva was also reported in several studies, as was xerostomia.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>BoNT is an effective, temporary treatment for sialorrhoea in children with cerebral palsy. Benefits need to be weighed against the potential for serious adverse events. More studies are needed to address the safety of BoNT and to compare BoNT with other treatment options for drooling</p>
<p>Vashishta R et al., 2013 [3].</p> <p>Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Botulinum toxin has emerged as an effective approach for the management of sialorrhoea. This study presents a critical literature review and meta-analysis to determine the impact of botulinum toxin on drooling severity in patients with sialorrhoea.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with sialorrhoea Intervention: injection of botulinum toxin into the major salivary glands Komparator: placebo Endpunkt: clinical outcome measure quantifying drooling severity at 4-week follow-up, Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE (1946 through May 2012) and Cochrane Central Register of Controlled Trials Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs (181 patients (83 placebo; 98 active))</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale: determines the quality of clinical trials based on study randomization, presence of double blinding, the description of withdrawals, and the process of randomization and blinding</p> <p><i>Hinweis zum Review: „Datenbasis ist bereits im Review von Rodwell et al 2012 (siehe oben) dargestellt.“</i></p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Datenbasis: Four studies involved children with cerebral palsy, 2 studies involved adults with Parkinson’s disease, and 1 study</p>

examined adults with ALS. One study examined adults with neuroleptic-induced sialorrhea.

Hinweis: In der Evidenzsynopse werden nur Studien für die entsprechende Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche) dargestellt: siehe Table 1:

- Reid et al.
- Lin et al.
- Alrefai et al.
- Basciani et al.

Table 1. Summary of Studies Included in the Meta-analysis

Author (Year)	Sample Size	Mean Age, y (SD)	Patient Characteristics	Botulinum Toxin Type and Dose	Outcome Measure Analyzed	Jadad Scale Score ^a
Ondo et al (2004) ¹⁴	16	70.4 (11.4)	PD	BTX-B; 2500 U	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	4
Reid et al (2008) ¹⁵	47	11.46 (3.33) ^b	CP, other	BTX-A; 100 U	Drooling impact scale (10-100 points)	3
Lin et al (2008) ¹⁶	13	14.2 (1.8)	CP	BTX-A; 2 U/kg	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	2
Alrefai et al (2009) ¹⁷	16	3.75 (1.81) ^b	CP	BTX-A; 40 U ^c	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	4
Jackson et al (2009) ¹⁸	18	65.65 (9.56) ^b	ALS	BTX-B; 2500 U	Patient assessment of drooling severity (0-100 scale)	5
Lagalla et al (2009) ¹⁹	36	71.95 (6.01) ^b	PD	BTX-B; 4000 U	Drooling severity and frequency scale (0-100 points)	4
Steinlechner et al (2010) ²⁰	8	— ^d	NIS	BTX-B; 2500 U	Drooling severity scale (1-5 points)	3
Basciani et al (2011) ²¹	27	7.83 (1.5)	CP	BTX-B; 1500 U, 3000 U, 5000 U	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	2

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; BTX, botulinum toxin; CP, cerebral palsy; NIS, neuroleptic-induced sialorrhea; PD, Parkinson's disease; U, units; Jadad Scale score (0-5) determines the quality of clinical trials based on study randomization, presence of double blinding, description of withdrawals, and process of randomization and blinding.
^aCombined mean ages and standard deviations were calculated manually.
^bDosage of Dysport converted to equivalents of Botox using a ratio of 2.5:1.
^cUnable to calculate because of insufficient data reported in study.

Drooling at week 4:

Four studies examined the effects of botulinum toxin in pediatric patients: SMD of -1.84 (95% CI, -2.67 to -1.00) for children, heterogeneity (P = .05; I² = 61%)

Einzelergebnisse der Studien in der Abb. unten (Figure 3) dargestellt.

Hinweis zum Review: „Endpunkt „Drooling at week 4“ wurde mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben, was ein Grund für die Heterogenität sein könnte.“

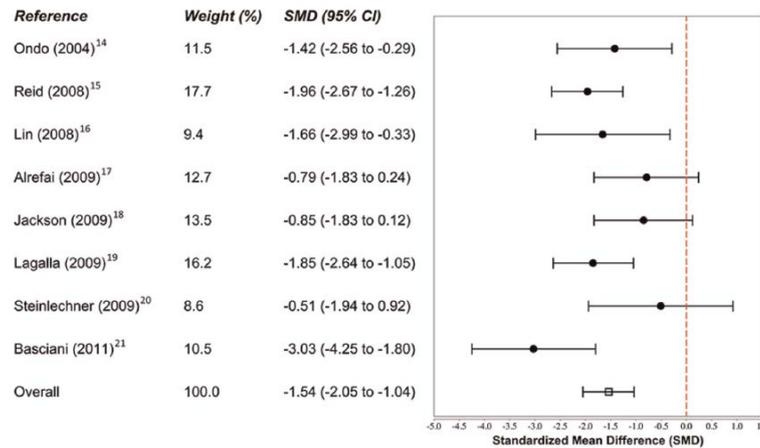


Figure 3: Forest plot of randomized, placebo-controlled trials evaluating botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. CI = confidence interval.

Adverse events:

Keine Stratifizierung nach Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen:

Reported adverse events are listed in Table 2. The most common side effects were increased saliva thickness (3.9%), dysphagia (3.3%), xerostomia or dry mouth (3.3%), and pneumonia (2.2%). There was 1 death from cardiac arrest, which the investigator and safety monitor felt was unlikely to be related to the study medication.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Botulinum toxin is a clinically effective therapy that improves drooling severity in patients with sialorrhea. Although long-term data are limited, studies to date have shown encouraging results in establishing botulinum toxin for the management of sialorrhea, with fewer adverse events than current treatment options. Future studies will need to further evaluate technique and examine dosages required to achieve optimal outcomes. Botulinum toxin should therefore be considered a safe and effective treatment for patients with sialorrhea.

Leitlinien

<p>Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2013 [1].</p> <p>Hypersalivation</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • S2k-Leitlinie. • Die Leitlinie wurde zunächst vom Erstautor nach mündlicher Absprache und informeller Konsensfindung der an der Leitlinien-Erstellung Beteiligten formuliert und dann zur weiteren Konsensfindung in einer neutral moderierten Konsensuskonferenz zwischen den am Leitlinienerstellungsprozess Beteiligten abgestimmt. • Eine Konsensuskonferenz ist notwendig, um bei gering vorhandener Evidenz Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Verbreitung und Implementierung zu unterstützen. • Aufgrund des S2k-Niveaus ist die formale Benutzung von Empfehlungsgraden und Evidenzlevel nicht möglich. Eine Bewertung der jeweiligen Maßnahmen kann nur über sprachliche Mittel erfolgen. • Die Teilnehmer des Konsensusverfahrens entsprechen den Autoren der Leitlinie. • Die vorliegende Leitlinie wurde dem Ressort Leitlinien des Deutschen Berufsverbandes der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V., dem Deutschen Bundesverband für Logopädie e.V., dem Arbeitskreis Botulinumtoxin und dem Bundesverband Deutscher Nervenärzte e. V. zur Kommentierung vorgelegt und die vorgebrachten Kommentare für die Leitlinie berücksichtigt. • Gültigkeitsdauer: Gültig bis 2018 <p>LoE/GoR: wird sprachlich abgebildet.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Interessenskonflikte dokumentiert und einsehbar</p> <p><i>Kommentar zur LL: „Es handelt sich hierbei um eine S2K-Leitlinie, die nicht die methodischen Anforderungen erfüllt. Die LL wurde aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“</i></p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Therapeutische Maßnahmen</p> <p>Übungsbehandlung (Funktionelle Dysphagietherapie, FDT)</p> <p>Ist die Hypersalivation durch eine Störung der Fähigkeit des Speichelschluckens bedingt, liegt in der Regel auch eine Störung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme vor (Dysphagie). Die frühzeitige</p>

an den pathophysiologischen Ursachen orientierte Funktionelle Dysphagietherapie (FDT)¹² berücksichtigt die gehäuft vorhandene Aspiration bei Dysphagien. Die Wirksamkeit der Funktionellen Schlucktherapie zur Verringerung des Aspirationsrisikos ist erwiesen^{13, 14}. Bei Dysphagien nach Hirnläsion ist davon auszugehen, dass durch die Therapie eine funktionelle Reorganisation des intakten motorischen Kortex stattfindet¹⁵.

Bei Kindern ist die einfachste Ursache der funktionellen Hypersalivation der ungenügende orofaziale Muskeltonus, der zum Austritt von Speichel aus dem Mund führen kann. Nach sorgfältiger interdisziplinärer Abklärung und Ausschluss organischer Störungen steht zunächst die Förderung der Wahrnehmung durch neurosensorische Stimulation im Vordergrund, um eine möglichst normale Reflexentwicklung im orofazialen Bereich zu erreichen. Ziel der weiteren Behandlung ist die Optimierung sensorischer und motorischer Fähigkeiten, des Muskeltonus mit der Kieferstellung mit der Mundöffnung, ggf. unter Einbeziehung der Myofunktionellen Therapie (MFT). Je jünger das Kind ist und je mehr die Hypersalivation ein Symptom einer gesamtkörperlichen Erkrankung ist, desto mehr fließen gesamtkörperliche Maßnahmen in die Therapie ein.

Empfehlung:

Die FDT mit ihren drei Hauptkategorien Restitution, Kompensation und Adaptation sollte grundlegender Bestandteil der Hypersalivationsbehandlung bei Erwachsenen sein. Umfang, Intensität und Auswahl der Behandlungstechniken sind im hohen Maße individuell und werden im Wesentlichen durch die Genese, das Alter und die Kooperationsfähigkeit beeinflusst.

Medikamentöse Behandlungsmaßnahmen

Die medikamentöse Therapie der Hypersalivation besteht in der Hemmung der Speichelsekretion durch anticholinerge Muscarinrezeptor-Antagonisten. Die Gabe kann systemisch, transdermal oder quasi-lokal (z.B. sublinguale Applikation von Tropfen oder Spray) erfolgen. Die Ausführungen für anticholinerge Substanzen gelten für Kinder sowie für Erwachsene, wobei die Psychopharmaka unter diesen Substanzen zumeist nur bei Erwachsenen empfohlen werden. Im internationalen Schrifttum werden zur Therapie anticholinerg wirksame Substanzen wie Atropin, Scopolamin, Ipratropium-Bromid, Glycopyrrolat, Trihexyphenidylbenzhexolhydrochlorid und Amitriptylin genannt. In Deutschland werden bislang vor allem Atropin, Scopolamin, Pirenzepin und Glycopyrrolat eingesetzt.

Empfehlung

Für den klinischen Alltag sollte sich die Indikation für die medikamentöse Therapie nach dem Verlauf und der (zu erwartenden) Dauer der Hypersalivation sowie der medizinischen Versorgungssituation im ambulanten oder stationären Umfeld richten. Unter Berücksichtigung der in Deutschland verfügbaren Substanzen und des Nebenwirkungsspektrums sollte bei akuter Hypersalivation Scopolamin in Tropfenform, transdermalem Pflaster oder zur intravenösen Gabe sowie Glycopyrrolat i. m. oder i.v. gegeben werden. Auf eine dauerhafte medikamentöse Therapie o.g. Substanzen sollte wegen des Nebenwirkungsspektrums und der möglichen langfristigen Folgen der zentral wirksamen Substanzen verzichtet werden.

Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen

Durch die intraglanduläre Injektion von Botulinumtoxin (BoNT), zumeist vom Serotyp A, in die großen Speicheldrüsen wird durch die Hemmung der cholinergen neuroglandulären Übertragung die Aktivierbarkeit der Speicheldrüsen reversibel deutlich gemindert 9, 39-45. Die Wirksamkeit von BoNT vom Serotyp B ist ebenfalls teilweise in Placebo kontrollierten Studien belegt 42- 45. Ob eine Überlegenheit zur Speicheldrüsenreduktion von BoNT vom Serotyp B gegenüber A besteht wird derzeit kontrovers diskutiert. Trotz der guten Studiendaten mit sicherer kurzfristiger Anwendung 47 scheint es jedoch eine klinisch relevante Neigung zur Antikörperbildung für den Serotyp B zu bestehen 48.

Empfehlung

Die sonographisch kontrollierte Injektion von Botulinumtoxin in die großen Speicheldrüsen kann als effektive und sichere Behandlungsform mit einer lang andauernden Speichelreduktion für ein breites Alters- und Krankheitsspektrum empfohlen werden. Aufgrund der Off-label-use-Situation sollte die Aufklärung über posttherapeutische Dysphagien, Misserfolg und ggf. wiederholte Behandlungen erfolgen, aber auch ein Regressverzicht durch den Kostenträger vor allem im ambulanten Bereich vorhanden sein.

Externe Bestrahlung der Speicheldrüsen

Der Nutzen der externen Bestrahlung ist für die Hypersalivation bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern beschrieben 56-60. Jedoch variieren die Berichte deutlich hinsichtlich der Strahlentechnik, der Feldgröße, Gesamtdosis und Fraktionierung. Selbst unter vorsichtiger Berücksichtigung der Studiendesigns scheinen die

Ansprechraten nicht streng mit der Gesamtdosis zu korrelieren, welche zwischen 7 und 44 Gray schwankt 60. Darüber hinaus gibt es Berichte über ein Wiederauftreten der Hypersalivation von 10% nach 6 Monaten 57. Eine Bestrahlung kann auch nach zuvor erfolgloser Behandlung mit Botulinumtoxin die Hypersalivation mindern bzw. postoperative Speicheldrüsenfisteln sistieren lassen 59-61, und umgekehrt kann eine postradiogene Hypersalivation durch Injektion von Botulinumtoxin reduziert werden 62. Während die grundsätzliche Wirksamkeit und lang andauernde Wirkung unbestritten sind, so sind die möglichen Strahlennebenwirkungen sowie das zu diskutierende karzinogene Potential zu berücksichtigen.

Empfehlung

Die Bestrahlung als Therapieverfahren bei Hypersalivation sollte vornehmlich bei Therapieversagen der zuvor aufgeführten Behandlungsmaßnahmen (Übungstherapie, medikamentöse Behandlung, Injektion von Botulinumtoxin, operative Maßnahmen) erwogen werden.

Quellen:

13. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S; Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*. 2005 Sep;36(9):1972-6.
14. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 5(1):31-7.
15. Prosiegel M, Bartolome G, Biniak R, Fheodoroff K, Schlaegel W, Schröter-Morasch H, Steube D, Witte U, Saltuari U. Rehabilitation neurogener Dysphagien. In: Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2008:908–919.
9. Ellies M, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Wilken B, Laskawi R, Hanefeld F. Successful management of drooling with botulinum toxin A in neurologically disabled children. *Neuropediatrics*. 2002 Dec;33(6):327-30.
39. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope*. 2002 112(1):82- 6.
40. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhoea in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 62(1):37-40.
41. Lim M, Mace A, Nouraei SA, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006 31(4):267-72.
42. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, Mascianà R, Siciliani L, Sabatelli M, Bentivoglio AR. Botulinum toxin A versus B in sialorrhoea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 26(2):313-9.
43. Wilken B, Aslami B, Backes H. Successful treatment of drooling in children with neurological disorders with botulinum toxin A or B. *Neuropediatrics*. 2008 39(4):200-4.
44. Schroeder AS, Kling T, Huss K, Borggraefe I, Koerte IK, Blaschek A, Jahn K, Heinen F, Berweck S. Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: a focus on effectiveness and therapy adherence. *Neuropediatrics*. 2012 Feb;43(1):27-36.

45. Wu KP, Ke JY, Chen CY, Chen CL, Chou MY, Pei YC. Botulinum toxin type A on oral health in treating sialorrhea in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol*. 2011 (7):838-43.
46. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW. Sialorrhea/Hypersalivation. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW, Hrsg. *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Berlin Heidelberg: Springer, 2008:573-579.
47. Andersen PM, Grönberg H, Franzen L, Funegård U. External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neurone disease with bulbar paresis. *J Neurol Sci*. 2001 191(1-2):111-4.
48. Borg M, Hirst F. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 41(5):1113-9.
49. Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L, Tysnes OB. Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 (12):1373-7.
50. Postma AG, Heesters M, van Laar T. Radiotherapy to the salivary glands as treatment of sialorrhea in patients with parkinsonism. *Mov Disord*. 2007 (16):2430-5.
51. Christiansen H, Wolff HA, Knauth J, Hille A, Vorwerk H, Engelke C, Rödel R, Laskawi R. Radiatio: Therapieoption bei therapierefraktärer Speichelfistel. *HNO*. 2009 57(12):1325-8.
52. Steffen A, Wollenberg B, Schönweiler R, Brüggemann N, Meyners T. Drooling nach Strahlentherapie – Botulinumtoxin als erfolgreiches Therapieverfahren. *HNO*. 2011 59(1):115-7.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Keine relevanten Quellen identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 10.03.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Sialorrhoea] explode all trees
2	(drool or drooling):ti,ab,kw or sialorrh*:ab,kw,ti or hypersaliv*:ti,ab,kw or ptyalism:ti,ab,kw or hyperptyalism:ti,ab,kw or ptyalorrh*:ti,ab,kw or sialism*:ti,ab,kw or (saliva* next incontinen*):ti,ab,kw or (saliva* next (flow or secret*)):ti,ab,kw or salivat*:ti,ab,kw
3	MeSH descriptor: [Cerebral Palsy] explode all trees
4	(cerebral next palsy):ti
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 10.03.2017

#	Suchfrage
1	Search sialorrhoea[MeSH Terms]
2	Search ((((((((((drool OR drooling)[Title/Abstract]) OR sialorrh*[Title/Abstract]) OR hypersaliv*[Title/Abstract]) OR ptyalism[Title/Abstract]) OR hyperptyalism[Title/Abstract]) OR ptyalorrh*[Title/Abstract]) OR sialism*[Title/Abstract]) OR "saliva* incontinen*" [Title/Abstract]) OR "saliva* (flow or secret*)" [Title/Abstract]) OR salivat*[Title/Abstract]
3	Search cerebral palsy[MeSH Terms]
4	Search cerebral palsy[Title]
5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))
7	Search "technical report"[Publication Type]
8	Search "meta analysis"[Publication Type]
9	Search systematic [sb]
10	Search #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Search #5 AND #10
12	Search #5 AND #10 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/10

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.03.2017

#	Suchfrage
1	Search sialorrhoea[MeSH Terms]
2	Search ((((((((((drool OR drooling)[Title/Abstract]) OR sialorrh*[Title/Abstract]) OR hypersaliv*[Title/Abstract]) OR ptyalism[Title/Abstract]) OR hyperptyalism[Title/Abstract]) OR ptyalorrh*[Title/Abstract]) OR sialism*[Title/Abstract]) OR "saliva* incontinen*" [Title/Abstract]) OR "saliva* (flow or secret*)" [Title/Abstract]) OR salivat*[Title/Abstract]
3	Search cerebral palsy[MeSH Terms]
4	Search cerebral palsy[Title]
5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Search ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
7	Search #5 AND #6
8	Search #5 AND #6 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/10

Literatur:

1. **Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie.** Hypersalivation [online]. Registernummer 017-075. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-075l_S2k_Hypersalivation_2013-02.pdf.
2. **Rodwell K, Edwards P, Ware RS, Boyd R.** Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(11):977-987.
3. **Vashishta R, Nguyen SA, White DR, Gillespie MB.** Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(2):191-196.
4. **Walshe M, Smith M, Pennington L.** Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2012(11):Cd008624. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008624.pub3/abstract>.