

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)

Proveca Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Subtypen und primäres Vorkommen der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (eigene Zusammenstellung nach Karow und Lang-Roth (2009))	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von GP (Mirakhur et al., 1978)	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GP	Glycopyrroniumbromid / Glycopyrrolat
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
ml	Milliliter
M ₁ -M ₅	Subtyp 1-5 der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
S2k	Entwicklungsstufe der klinischen Leitlinie nach dem System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); S2k = eine Konsens-basierte S2-Leitlinie
z. B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glycopyrronium
Handelsname:	Sialanar®
ATC-Code:	A03AB02

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13946931	EU / 1 / 16 / 1135 / 001	320 µg / ml	1 Flasche + 1 Applikationsspritze + 1 Spritzenadapter

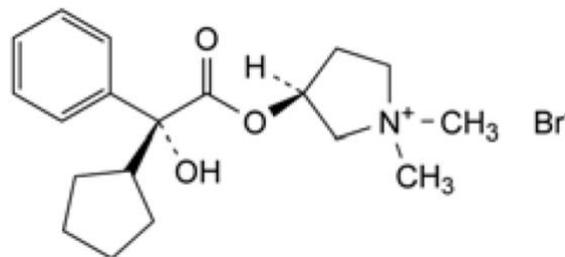
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sialanar® ist das einzige zugelassene pädiatrische Medikament zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen, das Glycopyrronium enthält.

Die in Sialanar® enthaltene aktive Substanz ist eine racemische Mischung aus den Enantiomeren 3S,2R und 3R,2S von Glycopyrroniumbromid (GP) (siehe Abbildung 1) (400 µg / ml Glycopyrroniumbromid entsprechen 320 µg / ml Glycopyrronium). GP ist seiner Struktur nach eine quartäre Ammoniumverbindung und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Anticholinergika bezeichnet werden (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Abbildung 1: Strukturformel von GP (Mirakhur et al., 1978)



Anticholinergika sind kompetitive Inhibitoren von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren an autonomen Effektorstellen, die von parasymphatischen (cholinergen postganglionären) Nervenfasern innerviert werden. Sie hemmen auch die Wirkung von Acetylcholin an glatten Muskeln bei fehlender cholinergischer Innervation. Anticholinergika sind somit Wirkstoffe, die die Signalübertragung zwischen Nervenzellen blockieren oder einschränken. Durch diese verminderte Signalübertragung können Zellen, die Speichel produzieren, in dieser Aktivität inhibiert werden. Grundsätzlich wird die Salivation primär durch die parasymphatische Innervation der Speicheldrüsen gesteuert. (European Medicine Agency (EMA), 2017, Tscheng, 2002)

Insgesamt sind fünf verschiedene Subtypen von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (M₁-M₅) bekannt, die in einer Vielzahl von Geweben und Organen vorkommen (Tabelle 2-3) und deren natürlicher Ligand Acetylcholin ist (Karow und Lang-Roth, 2009).

Tabelle 2-3: Subtypen und primäres Vorkommen der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (eigene Zusammenstellung nach Karow und Lang-Roth (2009))

Muskarinische Acetylcholinrezeptoren	Primäres Vorkommen in Geweben und Organen
M ₁	Zentralnervensystem
M ₂	Herz
M ₃	Glatte Muskulatur, Drüsen
M _{4,5}	Zentralnervensystem, jedoch in anderen Regionen als M ₁

Die Speichelproduktion erfolgt überwiegend in drei Paaren von Speicheldrüsen, den submandibulären, sublingualen und parotiden, als Reaktion auf die Aktivierung der M₁-, M₃- und M₅-Rezeptor-Subtypen des parasympathischen Nervensystems durch Acetylcholin (Fairhurst und Cockerill, 2011, Erasmus et al., 2009). Die submandibulären Drüsen sind für 65 - 70 % der unstimulierten Speichel-Produktion verantwortlich und damit die primäre Quelle des Speichels bei Sialorrhö (Fairhurst und Cockerill, 2011, Erasmus et al., 2009). Unkontrollierte Sialorrhö kann negative Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität haben (Fairhurst und Cockerill, 2011, Harris und Purdy, 1987, Hockstein et al., 2004, Mier et al., 2000, Parr et al., 2014, Van De Heyning et al., 1980, Van der Burg et al., 2006)

Um Sialorrhö bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen unter Kontrolle zu bekommen, haben sich die Anticholinergika Scopolamin (Hyoscin) (Lewis et al., 1994), Benztropin (Benzatropin) (Camp-Bruno et al., 1989) und Benzhexolhydrochlorid (Trihexyphenidyl) (Reddihough et al., 1990) als nützlich erwiesen. Allerdings führt ihr Mangel an Selektivität zu umfassenden, unerwünschten zentralen und peripheren Effekten, einschließlich Schläfrigkeit, Unruhe, Reizbarkeit, Harnretention, Verstopfung und Hautrötung (Mier et al., 2000). Glycopyrronium inhibiert kompetitiv die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren in den Speicheldrüsen (European Medicine Agency (EMA), 2017) und kann so die Menge an Speichel, der durch die Drüsen gebildet wird, senken und somit die Sialorrhö vermindern (European Medicine Agency (EMA), 2016b). GP hat nur eine geringe Wirkung auf cholinerge Stimuli an nicotinergen Acetylcholinrezeptoren, auf Strukturen, die von postganglionären cholinergen Neuronen innerviert werden, und auf glatte Muskeln, die auf Acetylcholin ansprechen, aber keine cholinerge Innervation aufweisen (European Medicine Agency (EMA), 2016b, Garnock-Jones, 2012). Für intravenös (i. v.), intramuskulär (i. m.) oder oral verabreichtes GP konnte gezeigt werden, dass es die Speichelsekretion bei gesunden erwachsenen Freiwilligen (Mirakhur et al., 1978, Mirakhur und Dundee, 1980) und chirurgischen Patienten (Mirakhur und Dundee, 1979, Ali-Melkkila et al., 1989, Ali-Melkkila et al., 1990) reduziert. Im Vergleich zu Atropin ist GP selektiv und 6-mal stärker; zudem weist es eine längere Wirkungsdauer (bis zu 8 Stunden) auf die Speichelsekretion auf (Ali-Melkkila et al., 1989, Ali-Melkkila et al., 1990, Mirakhur und Dundee, 1980, Mirakhur et al., 1978).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Auch wenn die deutsche S2k-Leitlinie die anticholinergen Substanzen Atropin, Scopolamin, Pirenzepin und auch GP als Therapieoptionen bei Sialorrhö bei Kindern und Erwachsenen aufführt (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013), waren bis zur Zulassung von Sialanar® am 15.09.2016 in Deutschland keine Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassen. Ein Vergleich bzgl. des Wirkmechanismus kann folglich nicht angestellt werden, (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017), da ein nicht-zugelassenes Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Verfahrensordnung 5. Kapitel § 6 Abs. 3 nicht herangezogen werden kann.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Nein	15. September 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurde der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu Abschnitt 2.1

Für die allgemeinen und regulatorischen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurde der europäische öffentliche Bewertungsbericht EPAR zu Sialanar[®], sowie weitere Dokumente der EMA herangezogen (European Medicine Agency (EMA), 2017, European Medicine Agency (EMA), 2016a, European Medicine Agency (EMA), 2016c, European Medicine Agency (EMA), 2012)).

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von GP wurde auf den EPAR zu Sialanar[®] (European Medicine Agency (EMA), 2017), den Assessment Report des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (European Medicine Agency (EMA), 2016a) sowie Sekundärliteratur (siehe 2.4) zurückgegriffen.

Zu Abschnitt 2.2

Das zugelassene Anwendungsgebiet für GP wurde dem EPAR zu Sialanar® (European Medicine Agency (EMA), 2017) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ALI-MELKKILA, T., KAILA, T. & KANTO, J. 1989. Glycopyrrolate: pharmacokinetics and some pharmacodynamic findings. *Acta Anaesthesiol Scand*, 33, 513-7.
2. ALI-MELKKILA, T. M., KAILA, T., KANTO, J. & IISALO, E. 1990. Pharmacokinetics of i.m. glycopyrronium. *Br J Anaesth*, 64, 667-9.
3. CAMP-BRUNO, J. A., WINSBERG, B. G., GREEN-PARSONS, A. R. & ABRAMS, J. P. 1989. Efficacy of benzotropine therapy for drooling. *Dev Med Child Neurol*, 31, 309-19.
4. 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/017-0751_S2k_Hypersalivation_2013-02.pdf [Accessed 19.12.2017].
5. ERASMUS, C. E., VAN HULST, K., ROTTEVEEL, L. J., JONGERIUS, P. H., VAN DEN HOOGEN, F. J., ROELEVELD, N. & ROTTEVEEL, J. J. 2009. Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control? *Dev Med Child Neurol*, 51, 454-9.
6. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2012. Scientific Advice Glycopyrronium.
7. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Assessment report: Sialanar - International non-proprietary name: glycopyrronium bromide. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003883/WC500213312.pdf [Accessed 19.12.2017].
8. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016b. Sialanar - Glycopyrroniumbromid. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit (First Published: 29/09/2016, German Version). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003883/WC500213311.pdf [Accessed 19.12.2017].
9. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016c. Sialanar: EPAR - All Authorised presentations (First Published 29/09/2016, German Version). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/003883/WC500213310.pdf [Accessed 19.12.2017].
10. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Sialanar: EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (Last Update: 11/05/2017, German Version). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003883/WC500213309.pdf [Accessed 19.12.2017].
11. FAIRHURST, C. B. & COCKERILL, H. 2011. Management of drooling in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 96, 25-30.
12. GARNOCK-JONES, K. P. 2012. Glycopyrrolate oral solution: for chronic, severe drooling in pediatric patients with neurologic conditions. *Paediatr Drugs*, 14, 263-9.

13. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-029 zu Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der schweren Sialorrhö.
14. HARRIS, S. R. & PURDY, A. H. 1987. Drooling and its management in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 29, 807-11.
15. HOCKSTEIN, N. G., SAMADI, D. S., GENDRON, K. & HANDLER, S. D. 2004. Sialorrhoe: a management challenge. *Am Fam Physician*, 69, 2628-34.
16. KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2009. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden; [Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2008; Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften; umfassende Dosierungen]*, Pulheim, Selbstverl. des Verf.
17. LEWIS, D. W., FONTANA, C., MEHALICK, L. K. & EVERETT, Y. 1994. Transdermal scopolamine for reduction of drooling in developmentally delayed children. *Dev Med Child Neurol*, 36, 484-6.
18. 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.
19. MIRAKHUR, R. K. & DUNDEE, J. W. 1979. Cardiovascular changes during induction of anaesthesia. Influence of three anticholinergic premedicants. *Ann R Coll Surg Engl*, 61, 463-9.
20. MIRAKHUR, R. K. & DUNDEE, J. W. 1980. Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on various end-organs. *J R Soc Med*, 73, 727-30.
21. MIRAKHUR, R. K., DUNDEE, J. W. & JONES, C. J. 1978. Evaluation of the anticholinergic actions of glycopyrronium bromide. *Br J Clin Pharmacol*, 5, 77-84.
22. PARR, J. R., WELDON, E., PENNINGTON, L., STEEN, N., WILLIAMS, J., FAIRHURST, C., O'HARE, A., LODH, R. & COLVER, A. 2014. The drooling reduction intervention trial (DRI): a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrronium and hyoscine on drooling in children with neurodisability. *Trials*, 15, 60.
23. REDDIHOUGH, D., JOHNSON, H., STAPLES, M., HUDSON, I. & EXARCHOS, H. 1990. Use of benzhexol hydrochloride to control drooling of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 32, 985-9.
24. TSCHENG, D. Z. 2002. Sialorrhoea - Therapeutic drug options. *Ann Pharmacother*, 36, 1785-90.
25. VAN DE HEYNING, P. H., MARQUET, J. F. & CRETEN, W. L. 1980. Drooling in children with cerebral palsy. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 34, 691-705.
26. VAN DER BURG, J. J., JONGERIUS, P. H., VAN HULST, K., VAN LIMBEEK, J. & ROTTEVEEL, J. J. 2006. Drooling in children with cerebral palsy: effect of salivary flow reduction on daily life and care. *Dev Med Child Neurol*, 48, 103-7.