

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)

Proveca Limited

Modul 3A

*Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö
bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chroni-
schen neurologischen Erkrankungen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsa-
mem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 12 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 12 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 19 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 29 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 34 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 36 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 37 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 40 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 46 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 46 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 50 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 55 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 60 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 63 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 65 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 69 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 71 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 74 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 74 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 84 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 84 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 86 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 98 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 98 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 99 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Vergleich der Skalen zwischen den Antwortfragebögen von TDS und mTDS (eigene Darstellung nach Camp-Bruno et al. (1989) und Zeller et al. (2012b)) | 18 |
| Tabelle 3-2: Therapie der Sialorrhö (Reiss und Reiss, 2007) | 21 |
| Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Indikationen für GP (eigene Recherche) | 25 |
| Tabelle 3-4: Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Kindern und Jugendlichen > 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen durch Sialanar® | 29 |
| Tabelle 3-5: Gesamtprävalenz der infantilen Zerebralparese aus verschiedenen Quellen..... | 31 |
| Tabelle 3-6: Prävalenz der chronischen Sialorrhö aus verschiedenen Quellen (eigene Darstellung)..... | 32 |
| Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2018 - 2023 | 33 |
| Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2018 - 2023 | 34 |
| Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2018 | 34 |
| Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, ohne Angabe der Unsicherheit | 35 |
| Tabelle 3-11: Entwicklung der Zielpopulation, 2018 - 2023 | 36 |
| Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 37 |
| Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 47 |
| Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 50 |
| Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 51 |
| Tabelle 3-16: Vorgehensweise zur Ermittlung der Durchschnittsdosis | 54 |
| Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 55 |
| Tabelle 3-18: Kosten für Leistungen der Logopädie je Bundesland gemäß Preisvereinbarungen und Vergütungslisten bei Heilmitteln..... | 57 |
| Tabelle 3-19: Kosten für Leistung der Ergotherapie je Bundesland gemäß Preisvereinbarungen und Vergütungslisten bei Heilmitteln..... | 58 |
| Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 61 |
| Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 62 |
| Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)..... | 63 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 64 |
| Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Sialanar [®] , Prognose für die ersten 12 Monate nach Markteinführung..... | 67 |
| Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile..... | 68 |
| Tabelle 3-26: Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion. . | 76 |
| Tabelle 3-27: Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung | 77 |
| Tabelle 3-28: Risk Management Plan (Proveca Ltd. (2016), übersetzt)..... | 87 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1 Jugendliche Patientin mit massiver Sialorrhö, täglich viertelstündlichem Absaugbedarf und grenzwertiger Belastung der Eltern und Pflegepersonen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013) | 19 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ABDA | Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände |
| ALS | amyotrophe Lateralsklerose |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AMPreisV | Arzneimittelpreisverordnung |
| APPM | Association for Paediatric Palliative Medicine |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| BGBI | Bundesgesetzblatt |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BMJV | Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz |
| BSC | bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care) |
| BSG | Bundessozialgericht |
| bspw. | beispielsweise |
| bzw. | beziehungsweise |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) |
| d. h. | das heißt |
| DAHTA | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment |
| dba | Deutscher Bundesverband der Atem-, Sprech- und Stimmlehrer/innen e.V. |
| dbl | Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V. |
| dbS | Deutscher Bundesverband der akademischen Sprachtherapeuten e.V. |
| DDD | definierte Tagesdosis (defined daily dose) |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DSFS | Drooling Severity and Frequency Scale |
| DVE | Deutscher Verband Ergotherapeuten e.V. |
| EBM | einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| eGFR | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate) |

| | |
|-----------|--|
| EMA | Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency) |
| EPAR | Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report) |
| ESZ | Ergänzendes Schutzzertifikat (Supplementary Protection Certificate, SPC) |
| etc. | et cetera |
| EU | Europäische Union |
| FDT | Funktionelle Dysphagietherapie |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GIN | Guidelines International Network |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GMFCS | Gross Motor Function Classification System |
| GOP | Gebührenordnungsposition |
| GP | Glycopyrroniumbromid / Glycopyrrolat |
| HAP | Herstellerabgabepreis |
| HCP | Angehörige der Fachkreise (z. B. Arzt) (health care provider) |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | International Unit |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| KV | Kassenärztliche Vereinigung |
| MAOI | Monoaminoxidase-Inhibitor |
| mg | Milligramm |
| MHRA | Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency |
| ml | Milliliter |
| mTDS | modifizierte 9-Punkte „Teacher’s Drooling Scale“ |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NICE | The National Institute for Health and Care Excellence |

| | |
|-------|---|
| NRF | Neue Rezeptur-Formularium |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| pU | pharmazeutisches Unternehmen |
| PUMA | Paediatric use marketing authorisation |
| RMP | Risk-Management-Plan |
| SGB V | Fünftes Sozialgesetzbuch |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SmPC | Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics) |
| sog. | sogenannt |
| SPZ | Sozialpädiatrisches Zentrum |
| SSS | Sialorrhö Scoring Scale |
| SVLFG | Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau |
| S2k | Entwicklungsstufe der klinischen Leitlinie nach dem System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); S2k = eine Konsens-basierte S2-Leitlinie |
| TDS | Teacher's Drooling Scale |
| TRIP | Turn Research Into Practice Database |
| UE | unerwünschtes Ereignis (adverse event) |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| vdek | Verband der Ersatzkassen |
| z. B. | zum Beispiel |
| ZNS | zentrales Nervensystem |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
| µg | Mikrogramm |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Sialanar® lautet:

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für dieses Anwendungsgebiet ist Best-Supportive-Care (BSC).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Bis zur Zulassung von Sialanar® waren zur Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Es fand eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-NutzenV statt. Das Beratungsgespräch erfolgte am 03.05.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-029). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sialanar® zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen als BSC festgelegt. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017)

Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die Funktionelle Dysphagie-therapie erwogen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im

Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA (Vorgangsnummer 2017-B-029) entnommen, welche die Herleitung und Festlegung der ZVT durch den G-BA beinhaltet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017).

Das Anwendungsgebiet wurde der EPAR Produkt Information zu Sialanar[®] entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 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].
2. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-029 zu Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der schweren Sialorrhö.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Definition sowie anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Unter Sialorrhö versteht man eine ungewöhnlich starke Vermehrung des Speichelflusses (Salivation) aus dem Mund („Sabbern“, „Speicheln“). Hierbei verlieren die Patienten fortwährend Speichel. Es besteht im Gegensatz zur Xerostomie (Mundtrockenheit) ein Speichelüberschuss. Synonyme sind Hypersalivation oder Ptyalismus (griech. „ptyalos“). (Reiss und Reiss, 2007)

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie definiert in der 2013 veröffentlichten S2k Leitlinie Hypersalivation als „relativ übermäßigen Speichelfluss, der durch insuffiziente oromotorische Fähigkeiten, verminderte zentralnervöse Kontrolle und Koordination oder gestörte Schluckabläufe in unterschiedlichem Umfang zu einem Benässen von Lippen, Kinn, Händen und auch der Umgebung führen kann“ (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Die Sialorrhö entspricht in der amtlichen Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland (ICD-10-GM) dem ICD-10-GM-Code K11.7 und wird den Krankheiten der Speicheldrüse und hierbei den Störungen der Speichelsekretion zugeordnet (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2017).

Die drei großen, paarig angelegten Kopfspeicheldrüsen des Menschen - Glandula parotis (Ohrspeicheldrüse), Glandula submandibularis (Unterkieferspeicheldrüse) und Glandula sublingualis (Unterzungspeicheldrüse) - produzieren etwa 90 % der Gesamtspeichelmenge als Reaktion auf die Aktivierung von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren der Subtypen M1, M3 und M5 des parasympathischen Nervensystems (Erasmus et al., 2009, Fairhurst und Cockerill, 2011, Reiss und Reiss, 2006). Von der Gesamtspeichelmenge stammt bis zu drei Viertel aus der Glandula submandibularis, die somit die primäre Quelle des Speichels bei der Sialorrhö darstellt (Reiss und Reiss, 2006). Die durchschnittliche Speichelmenge eines gesunden Menschen liegt bei 600 ml pro Tag, bei einigen Personen kann sie bis zu 1.000 ml betragen (Erasmus

et al., 2009). Bei Kindern kann das entsprechende Volumen bis zu 1.000 bis 1.500 ml pro Tag ausmachen (Fairhurst und Cockerill, 2011).

Eine Sialorrhö ist mit einer starken Störung der Befindlichkeit verbunden. Damit handelt es sich um einen ernstzunehmenden Krankheitszustand, der eine entsprechende Therapie erfordert. (Reiss und Reiss, 2007)

Ursachen der Sialorrhö

Die ungewöhnlich starke Vermehrung des Speichelflusses kann zum einen auf eine vermehrte Produktion und andererseits auf einen verminderten Abfluss des Speichels beruhen (Reiss und Reiss, 2007). Eine Sialorrhö kann auf verschiedene Faktoren und Ursachen zurückgeführt werden.

Physiologische Zustände

Vermehrter Speichelfluss ist bei Säuglingen bis zum Alter von 2 Jahren normal, stoppt allerdings im Alter zwischen 15 und 18 Monaten und wird als pathologisch angesehen, wenn er bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr im wachen Zustand noch vorliegt (Blasco und Allaire, 1992, Erasmus et al., 2012, Hockstein et al., 2004).

Lokale Ursachen

Eine Sialorrhö kann bei Stomatitis, Zahnkaries, Zahnfehlstellungen, Okklusionsstörungen (Störungen des Zahnschlusses) oder vergrößerten Gaumenmandeln und auch nach Kopftraumen auftreten. Fremdkörper im Pharynx können ebenfalls eine vermehrte Speichelproduktion hervorrufen wohingegen ein Fremdkörper im Ösophagus das Abschlucken von Speichel verhindert und dadurch zu einer vermehrten Speichelmenge führt (Reiss und Reiss, 2007). Zudem kann die Sialorrhö auch auf Fehlbildungen der Mund-Kieferregion zurückzuführen sein (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013, Erasmus et al., 2012, Fairhurst und Cockerill, 2011).

Allgemeinerkrankungen

Eine Reihe von Allgemeinerkrankungen können eine Sialorrhö verursachen. Zu nennen sind bspw. Diabetes insipidus, Morbus Wilson, Botulismus und Pellagra (Reiss und Reiss, 2007, Hockstein et al., 2004).

Medikamente

Möglicherweise die bekannteste Ursache einer medikamentös induzierten Sialorrhö sind Neuroleptika, für deren Wirkung auf den Speichelfluss vor allem alpha-adrenerge und muscarinerge Rezeptoren von Bedeutung sind (Reiss und Reiss, 2007, Fischer, 2001, Kahl et al., 2004). Neben den Neuroleptika können noch andere pharmakologische Substanzen eine Sialorrhö verursachen. Weiterhin tritt sie auch bei Metallvergiftungen vor allem mit Quecksilber auf (Deutsche

Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013, Erasmus et al., 2012, Fairhurst und Cockerill, 2011, Ellies et al., 2002, Reiss und Reiss, 2007, Meningaud et al., 2006).

Pathologische Sialorrhö ist bei Kindern und Erwachsenen mit Zerebralparese üblich, am häufigsten jedoch bei Individuen, die zugleich eine Störung in ihrer Entwicklung aufweisen (Parkes et al., 2010). Andere seltene und oft schwerwiegendere neurodegenerative Erkrankungen und neurologische Störungen können ebenfalls mit Sialorrhö assoziiert sein, einschließlich dem Rett-Syndrom sowie Epilepsie (Zeller et al., 2012a). Das Risiko für das Auftreten und / oder die erhöhte Schwere der Sialorrhö bei Kindern mit einer neurologischen Störung kann durch mehrere gleichzeitig verabreichte Medikamente einschließlich Antikonvulsiva wie Clobazam oder Clonazepam sowie Neuroleptika verschlimmert werden (Fairhurst und Cockerill, 2011, Erasmus et al., 2012). Dabei ist unklar, warum einige Kinder mit neurologischen Störungen eine Sialorrhö aufweisen, während andere dies nicht tun (Senner et al., 2004). Selbst das Ausmaß der Sialorrhö ist unter betroffenen Patienten nicht konstant über den Zeitverlauf, sondern variiert vielmehr von Tag zu Tag und je nach Situation sogar von Minute zu Minute (Blasco, 2002).

Sonstige Ursachen / Kofaktoren

Darüber hinaus spielen Kofaktoren eine Rolle, die die Ausbildung einer Sialorrhö begünstigen oder fördern. Dazu gehören Konzentrationsfähigkeit oder Körperhaltung. So wird bei nach vorne geneigtem Kopf der Speichelfluss durch die Schwerkraft begünstigt (Hockstein et al., 2004, Meningaud et al., 2006, Nunn, 2000). Besonders bei Kindern kann ein gastroösophagealer Reflux zu einer Sialorrhö führen. (Reiss und Reiss, 2007, Erasmus et al., 2009, Senner et al., 2004)

Neurologische Störungen

Eine häufige Ursache für Sialorrhö sind neurologische Störungen im Kindes- oder Erwachsenenalter. Prinzipiell unterscheidet man zwischen verschiedenen zentral-neurologischen Störungen und geistiger Retardierung (Reiss und Reiss, 2007). Weiterhin spielen die amyotrophe Lateralsklerose (Harriman et al., 2001) und die Parkinson-Krankheit (Hockstein et al., 2004) eine Rolle. Bei Kindern sind Entwicklungsstörungen oder Zerebralparesen eine häufige Ursache, bei Erwachsenen ist es die Parkinson-Krankheit (Hockstein et al., 2004). Zudem können neurodegenerative oder bösartige Erkrankungen (z. B. Hirntumor) des Kopf-Hals Bereichs zur Störung der notwendigen Feinabstimmung der Abläufe im Mund und zu oralen motorischen Dysfunktionen führen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013, Harris und Purdy, 1987, Hussein et al., 1998, Reiss und Reiss, 2007). Ursache der Sialorrhö ist bei diesen neurologischen Krankheitsbildern oft jedoch weniger die vermehrte Speichelbildung, sondern vielmehr die herabgesetzte Schluckfrequenz oder die neurologisch bedingte Schluckstörung. So zeigte Senner et al. (2004), dass Kinder mit spastischer Zerebralparese dazu neigen, im Vergleich zu gesunden Personen normale oder sogar niedrigere als normale Speichelmengen produzieren. Die in die Studie eingeschlossenen Kinder im Alter von 7 bis 18 Jahren wiesen eine schlechte orale und faziale Muskelkontrolle auf, d. h. ein Versagen des Lippenschlusses und ein selteneres Schlucken, das durch gestörte Koordination der Zungenmobilität verursacht wird,

was schließlich zur Sialorrhö führt (Senner et al., 2004). Dabei spielt die Unterbrechung der oralen Phase des Schluckaktes eine Rolle; der Transport des Speichels vom Mund in den Pharynx wird dabei durch unkoordinierte Bewegungen der Zunge verhindert (Reiss und Reiss, 2007). Nicht gehfähige Kinder und solche mit schlechter Kopf- und Körperhaltung weisen oft vermehrt eine schlechte orale und faziale Muskelkontrolle auf (Erasmus et al., 2009, Fairhurst und Cockerill, 2011, Erasmus et al., 2012, Senner et al., 2004, Stern, 1997, Tahmassebi und Curzon, 2003a)

Begünstigende Faktoren bei Individuen mit neurologischen Störungen

Im Allgemeinen wird angenommen, dass folgende fünf Faktoren, die sich auf den komplexen und koordinierten Prozess des Schluckens auswirken, in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Sialorrhö bei Individuen mit neurologischen Störungen beitragen (Blasco und Allaire, 1992, Mier et al., 2000):

- Integrität der oralen Strukturen (z.B. fehlende Integrität der Mund-Kieferregion aufgrund von Fehlbildungen)
- Oropharyngeale motorische Funktion
- Orofaziale Sinneswahrnehmung
- Rate des Speichelflusses
- Kognitives Bewusstsein für Speichelfluss

Zusammenfassend führen verschiedenste Ursachen und Faktoren zur Sialorrhö, wobei meistens Kombinationen von Defiziten und gestörten Abläufen verantwortlich sind (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013, Reiss und Reiss, 2007).

Natürlicher Verlauf

Eine chronische Sialorrhö kann auf verschiedene Faktoren und Ursachen zurückgeführt werden (Reiss und Reiss, 2007). Deren Ausprägungen sind individuell je Kind und Jugendlichen sehr unterschiedlich.

Eine Sialorrhö ist mit einer starken Störung der Befindlichkeit verbunden und kann die Lebensqualität der Patienten und Angehörigen erheblich einschränken (Steffen et al., 2011, Fairhurst und Cockerill, 2011, Mier et al., 2000, Harris und Purdy, 1987, Hockstein et al., 2004, Van De Heyning et al., 1980, Van der Burg et al., 2006a). Viele Kinder mit neurologischen Störungen leiden in Ermangelung einer medizinischen Behandlungsoption unter der Sialorrhö (Squires et al., 2012).

Somit handelt es sich bei der Sialorrhö um einen „ernstzunehmenden Krankheitszustand, der eine entsprechende Therapie erfordert“ (Reiss und Reiss, 2007). Eine erfolgreiche Behandlung reduziert nicht nur die Wahrscheinlichkeit der klinischen Manifestation von Sialorrhö, sondern kann auch signifikant die negativen Folgen der Sialorrhö wie bspw. geringes Selbstwertgefühl und schlechte soziale Interaktionen verbessern (van der Burg et al., 2006b).

Diagnostik und Klassifikation der Ausprägung

Durch Anamnese, klinische Untersuchung und gegebenenfalls diagnostische Verfahren müssen die möglichen Ursachen ausgeschlossen oder in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden (Reiss und Reiss, 2007).

Für die klinische Evaluation der Ausprägung typischer Symptome ist sowohl die Bewertung durch die Betroffenen als auch die Einschätzung der Angehörigen und Pflegepersonen relevant (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie empfiehlt ein interdisziplinäres Vorgehen zur Diagnostik der Sialorrhö. Maßnahmen sollten frühzeitig multidisziplinär erfolgen und als Ziel haben, die Grunderkrankung und Pathophysiologie der Sialorrhö abzuklären (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013, Crysedale, 1992, Steffen et al., 2011).

Demnach sollten insbesondere Schluckstörungen und orofaziale motorische Defizite im Mittelpunkt der Diagnostik stehen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Es gibt verschiedene diagnostische, sich ergänzende Verfahren wie bspw. die körperliche Untersuchung mit Fokus auf Hirnnervenstatus, Kopfhaltung, Anatomie der Mundhöhle, Infektionsstatus der perioralen Haut und der Lippen, die Prüfung der orofazialen Motilität und der Lippenkraft sowie die fiberoptische endoskopische Schluckevaluation und radiologische Verfahren wie z. B. die Röntgen-Videofluoroskopie zur Darstellung des Schluckaktes und der Speichelaspiration. Insbesondere bei Kindern, bei denen eine Störung des Schluckaktes durch Hirnnervenschäden vermutet wird, sollte eine Magnetresonanztomographie des Schädels erfolgen. Zur Ausschluss von ösophagealen Obstruktionen bzw. gastroösophagealen Reflux können auch Gastroskopie oder pH-Metrie sinnvoll sein. Darüber hinaus empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie bei Verdacht auf eine Aspiration eine phoniatische bzw. Hals-Nasen-Ohren- (HNO) ärztliche Abklärung. (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013)

Ein Teil der Diagnostik sollte auch die Überprüfung von medikamentösen Therapien sein, da bestimmte atypische Antipsychotika durch ihre anticholinergen Nebeneffekte und Dopamin-Antagonisten durch parkinsonoide Nebeneffekte bedingte Schluckstörung eine Sialorrhö hervorrufen können (Pellegrini et al., 2015).

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 (Tabelle 3-1). 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).

Der mTDS wurde außerdem unter der Bezeichnung Sialorrhö Scoring Scale (SSS) zur Messung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln bei Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Parkinson-Krankheit verwendet (Arbouw et al., 2010, Abdelnour-Mallet et al., 2013). Zusätzlich wurde der mTDS in einer der in diesem Dossier aufgeführten Studien verwendet, ohne als solcher bezeichnet zu werden (Mier et al., 2000). Die einzige Studie, in der diese Skala als mTDS bezeichnet wurde, sind die beiden Veröffentlichungen zu GP bei Kindern mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen (Zeller et al., 2012a, Zeller et al., 2012b).

Tabelle 3-1: Vergleich der Skalen zwischen den Antwortfragebögen von TDS und mTDS (eigene Darstellung nach Camp-Bruno et al. (1989) und Zeller et al. (2012b))

| TDS | mTDS |
|--|--|
| 1 = kein Speicheln | 1 = trocken: niemals Speicheln |
| 2 = seltenes Speicheln, geringe Menge | 2 = leicht: Nur die Lippen sind nass; gelegentlich |
| 3 = gelegentliches Speicheln, über den ganzen Tag hin und wieder | 3 = leicht: Nur die Lippen sind nass; häufig |
| 4 = häufiges Speicheln, aber nicht sehr stark | 4 = mittelschwer: Lippen und Kinn sind nass; gelegentlich |
| 5 = konstantes Speicheln, immer nass | 5 = mittelschwer: nass an Lippen und Kinn; häufig |
| | 6 = schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; gelegentlich |
| | 7 = schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig |
| | 8 = sehr schwer: Kleidung, Hände und Gegenstände werden nass; gelegentlich |
| | 9 = sehr schwer: Kleidung, Hände, und Gegenstände werden nass; häufig |

Abkürzungen: mTDS - modified Teacher's Drooling Scale; TDS - Teacher's Drooling Scale

Charakterisierung der Zielpopulation

Sialanar[®] ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 mit chronischen neurologischen Erkrankungen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Zu den wichtigsten chronischen neurologischen Erkrankungen zählen verschiedene Formen der Zerebralparese (z. B. spastisch, dyskinetisch oder quadriplegisch), Entwicklungsstörungen (Parkes et al., 2010), andere seltene neurologische Erkrankungen wie das Rett-Syndrom, das Angelmann-Syndrom und auch Epilepsie (Zeller et al., 2012a). Bei Kindern sind Entwicklungsstörungen oder Zerebralparesen eine häufige Ursache, bei Erwachsenen ist es die Parkinson-Krankheit (Hockstein et al., 2004).

Sialanar[®] ist nur zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren angezeigt. Sialanar[®] wird zur symptomatischen Behandlung von Sialorrhö (chronischer gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen. Zur Anwendung von GP bei Erwachsenen mit chronisch gesteigertem Speichelfluss liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien vor. Ältere Menschen haben eine längere Eliminationshalbwertszeit und eine verringerte Wirkstoff-Clearance. Darüber hinaus liegen nur wenige Daten vor, die für diese Patientengruppe die Wirksamkeit bei kurzfristiger Anwendung belegen. Daher sollte Sialanar[®] bei Patienten über 65 Jahren nicht angewendet werden (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland weisen 70 % - 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein mit der Grunderkrankung assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese auf, 25 % - 30 % haben eine andere, meist seltene neurologische Grunderkrankung. Deshalb wird die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für die Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 verwendet. Inzidenzdaten zur Sialorrhö in den einzelnen Populationen der anderen neurologischen Erkrankungen fehlen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sialorrhö kann zu Perioralschorf, Reizung und Mazeration führen, mit sekundärer Infektion der Gesichtshaut und Dehydrierung (Mier et al., 2000). Die ständig feuchte Haut an Mundwinkeln und Kinn kann sich entzünden, die Aspiration von Speichel kann Atemwegsinfektionen begünstigen (Reiss und Reiss, 2007). Bei einer jugendlichen Patientin (Abbildung 1) kam es unter massiver Sialorrhö mit täglich viertelstündlichem Absaugbedarf und wiederholten Pneumonien zu einer grenzwertigen Belastung der Eltern und des Pflegepersonals (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).



Abbildung 1 Jugendliche Patientin mit massiver Sialorrhö, täglich viertelstündlichem Absaugbedarf und grenzwertiger Belastung der Eltern und Pflegepersonen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013)

Sialorrhö kann zu sozialer Isolation führen, die für Kinder und Jugendliche verheerend sein kann (Blasco, 1996). Patienten mit neurologischen Störungen können Kleidung, Lätzchen, Tücher und auch Möbel, Teppiche, Spielzeug, Telefon sowie auch die Bekleidung von Geschwistern, Spielkameraden, Eltern oder Pflegern beschmutzen (Reiss und Reiss, 2007). In der Schule können Unterrichtsmaterialien und elektronische Geräte betroffener Kinder durch die Sekrete

beschädigt werden, was ihre Kommunikationsfähigkeit und damit Unabhängigkeit beeinflusst (Blasco und Stansbury, 1996, Reddihough et al., 2011). Zudem sind Betroffene aufgrund ihrer Bedenken in Bezug auf Hygiene und unangenehmen Geruch verunsichert, was ihr Selbstwertgefühl mindert (Mier et al., 2000, Reiss und Reiss, 2007, Parr et al., 2014, Tahmassebi und Curzon, 2003b, Senner et al., 2004, Blasco und Allaire, 1992). Das Austreten vom Speichel beim Sprechen und Essen kann bei dem Kind bzw. den Jugendlichen, Eltern / Betreuer sowie Geschwister zu Verlegenheit führen (Parr et al., 2014). Auch ein „deutlich pflegerischen Mehraufwand“ bei Sialorrhö (Steffen et al., 2011) wird genannt.

Eine Sialorrhö ist mit einer starken Störung der Befindlichkeit verbunden und kann die Lebensqualität der Patienten und Angehörigen erheblich einschränken (Steffen et al., 2011, Fairhurst und Cockerill, 2011, Mier et al., 2000, Harris und Purdy, 1987, Hockstein et al., 2004, Van De Heyning et al., 1980, Van der Burg et al., 2006a). Viele Kinder mit neurologischen Störungen leiden in Ermangelung einer medizinischen Behandlungsoption unter der Sialorrhö (Squires et al., 2012).

Somit handelt es sich bei der Sialorrhö um einen „ernstzunehmenden Krankheitszustand, der eine entsprechende Therapie erfordert“ (Reiss und Reiss, 2007). Eine erfolgreiche Behandlung reduziert nicht nur die Wahrscheinlichkeit der klinischen Manifestation von Sialorrhö, sondern kann auch signifikant die negativen Folgen der Sialorrhö wie bspw. geringes Selbstwertgefühl und schlechte soziale Interaktionen verbessern (van der Burg et al., 2006b).

Therapieziele

Grundsätzlich muss zwischen einer spezifischen und symptomatischen Therapie differenziert werden. Die Behandlung einer Sialorrhö richtet sich zunächst nach der Ursache, d. h., die entsprechende Grundkrankheit oder verstärkende Faktoren müssen behandelt werden. So kann bspw. die Beseitigung von Karies oder Zahnfehlstellungen sowie die Behandlung der Stomatitis zu einer Verbesserung der Symptomatik führen. Bei neurologischen Grundkrankheiten kann die Behandlung durch einen Neurologen erforderlich sein. Die Therapie der Sialorrhö sollte daher multidisziplinär erfolgen, d. h. je nach Erfordernis immer eine Kooperation von HNO-Arzt, Internisten, Pädiater, Stomatologen, Kieferorthopäden, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen, Neurologen und Neuropädiater beinhalten (Lal und Hotaling, 2006, Meningaud et al., 2006, Nunn, 2000). Therapieziel ist die Verbesserung der Symptomatik und somit eine Verbesserung der Lebensqualität.

Die Bedeutung der Sialorrhö und ihrer Therapie hängen weiterhin von der Menge des Speichelflusses und der Persönlichkeitsstruktur des Patienten ab. Beispielsweise fühlen sich manche Patienten mit einer durchschnittlichen Intelligenz bereits bei einer geringen Speichelabsonderung und ggf. geringen Sprachstörung sozial behindert. Auf der anderen Seite spielen Anamnese und vor allem die Beobachtungen der Eltern und der Pflegekräfte bei Patienten mit einer geistigen Retardierung und starker Sialorrhö (bspw. täglich >15 Lätzchen und mehrmalige Bekleidungswechsel am Tag) über einen längeren Zeitraum eine wichtige Rolle (Hockstein et al., 2004, Lal und Hotaling, 2006, Reiss und Reiss, 2007).

Neben der spezifischen Behandlung der Sialorrhö und der Therapie der Grundkrankheit stehen verschiedene symptomatische Verfahren zur Verfügung (Tabelle 3-2), welche man prinzipiell in operative und in konservative Verfahren unterteilen kann (Reiss und Reiss, 2007).

Tabelle 3-2: Therapie der Sialorrhö (Reiss und Reiss, 2007)

| |
|---|
| Klärung der Behandlungsnotwendigkeit |
| Spezifische Therapie |
| Beseitigung der Grundkrankheit |
| Symptomatische Therapie |
| Operativ |
| Reduktion der Speichelproduktion |
| Veränderung des Speichelflusses |
| Konservativ |
| Medikamentös |
| Logopädische Therapie |
| Bestrahlungstherapie |
| Verhaltensmodifikation und Biofeedback |
| Oral motorische Therapien |
| Akupunktur |

Operative Behandlungsverfahren

Operative Verfahren beruhen auf einer Reduktion der Speichelproduktion, einer Veränderung des Speichelabflusses oder einer Kombination beider Methoden (Reiss und Reiss, 2007). Eine Reduktion der Speichelproduktion kann durch eine Speicheldrüsenexstirpation erfolgen. Transtympanalen Neurektomien werden durch die hohe Anzahl an Rezidiven und Komplikationen (bsw. Verlust des Schmeckempfinden oder Xerostomie) nicht mehr durchgeführt (Michel et al., 1977) (Reiss und Reiss, 2007). Des Weiteren besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Entfernung der beiden Unterkieferspeicheldrüsen, sowie einer Ligatur eines Ausführungsgangs einer oder mehrerer Drüsen (Dundas und Peterson, 1979). Darüber hinaus existiert auch die Möglichkeit eines Verschlusses des Ausführungsgangs der Gl. Parotis durch Applikation von Neodym-YAG-Laser genannt, aus der eine konsekutive Stenosierung resultiert (Reiss und

Reiss, 2007). Mit dieser Methode konnte eine klinisch signifikante Besserung der Symptome erreicht werden (Wong et al., 1997).

Aufgrund der individuell verschiedenen Ansprechraten, der Invasivität mit möglichen Komplikationen und der nicht unerheblichen Rate an Patienten, die postoperativ zusätzlich speichelreduzierender Behandlungen bedürfen, sollte die Speicheldrüsenchirurgie gemäß der deutschen Leitlinie bei der Behandlung der Sialorrhö lediglich in ausgewählten Fällen und bei Versagen der konservativen Therapie durchgeführt werden. Lediglich im Fall eines frontal offenen Bisses als Ursache der Sialorrhö sollte an eine kombinierte kieferorthopädisch-kieferchirurgische Therapie gedacht werden (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Konservative Behandlungsverfahren

Bestrahlung

Es ist bekannt, dass die Behandlung mit Gammastrahlen das Symptom einer Xerostomie hervorrufen kann (Reiss und Reiss, 2006). Das Ausmaß der Schädigung der Speicheldrüsen und damit der Mundtrockenheit hängt von der Strahlendosis ab, welche individuell nicht vorhersagbar ist und daher Rezidive auftreten können. Andere Strahlenschäden wie Karies, Osteoradionekrose und als Spätfolge die Entstehung maligner Tumoren wurden ebenfalls beobachtet (Reiss und Reiss, 2007). Daher kann die Strahlentherapie zur Behandlung der Sialorrhö nicht empfohlen werden (Myer, 1989, Rapp, 1980). Gemäß deutscher Leitlinie soll die Bestrahlung der Speicheldrüsen mit Röntgenstrahlen als ultima ratio den Patienten mit Therapieversagen der übrigen Behandlungsmaßnahmen vorbehalten sein. (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013)

Verhaltensmodifikation und Biofeedback

Ziel dieser Therapie ist es, beim Patienten einen Schluckakt auszulösen, der durch ein akustisches Signal getriggert wird (Koheil et al., 1987). Dabei kann ein Rückgang des Speichelflusses erreicht werden. Der Erfolg der Methode hängt vor allem von der Verbesserung der Schluckkoordination ab. Allerdings ist das Verfahren sehr zeitintensiv (Rapp, 1980). Van der Burg et al. (2009) und de Bruijn et al. (2017) berichten von positiven Resultaten basierend auf zwei Studien mit zwei bzw. zehn Patienten. Die AWMF S2k Leitlinie nennt keinen Empfehlungsgrad für diese Therapieform. (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013)

Oral-motorische Therapien

Die orofaziale Regulationstherapie in Anlehnung an Castillo-Morales beinhaltet Maßnahmen der oralen und fazialen Physiotherapie und wird bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt, um die Mundmotorik günstig zu beeinflussen. Vor allem bei Störungen der Zungen- und Schluckmotorik – wie sie bei Sialorrhö oft vorliegen – werden als zusätzliche Hilfsmittel spezielle Gaumenplatten aus Acryl verwendet, die im Bereich des Gaumens und des Mundvorhofs als aktive Komponente die intra- und periorale Muskulatur stimulieren (Fischer-Brandies et al., 1987, Limbrock et al., 1991). Bei dieser Methode werden die Symptome der Muskelhypotonie verbessert, mit einer daraus resultierenden Optimierung der oralen Schluckfunktion. Weiterhin

kommt es zu einer Verringerung der Zungenprotrusion mit einer Verbesserung des Lippen-schlusses. Die oralfaziale Therapie kann zwar die Sialorrhö verbessern, aber nur selten normalisieren (Reiss und Reiss, 2007). Es gibt keine belastbaren Studien zur Wirksamkeit. Die orofaziale Therapie kann bspw. von Ergotherapeuten mit besonderer Qualifikation für das Castillo-Morales Therapiekonzept durchgeführt werden.

Logopädische Therapie

Eine logopädische Behandlung ist prinzipiell geeignet, eine Sialorrhö zu vermindern. Es mangelt jedoch an belastbaren Studien zur Wirksamkeit. Sie ist jedoch aufwendig und nur bei kontinuierlicher Fortführung erfolgreich (Fairhurst und Cockerill, 2011). Eine logopädische Therapieoption stellt die Übungstherapie, die sog. Funktionelle Dysphagietherapie (FDT) dar, die bei einer Störung der Fähigkeit des Speichelschluckens (Dysphagie) durchgeführt wird. Oftmals liegt dann in der Regel auch eine Störung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme vor (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Ziel der FDT ist die Suche nach Strategien für sicheres und effektives Schlucken, dabei lässt sie sich in die drei Hauptkategorien Restitution, Kompensation und Adaption unterteilen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013, Bartolome und Buchholz, 2010). Therapieprogramme werden auf Grunderkrankung, Bedürfnisse und Schluckpathologie des Patienten abgestimmt. Daher sind „Umfang, Intensität und Auswahl der Behandlungstechniken einer FDT im hohen Maße individuell und werden im Wesentlichen durch die Genese, das Alter und die Kooperationsfähigkeit beeinflusst.“ (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Des Weiteren gibt es ergotherapeutische Behandlungen zur Verbesserung der Schluckfunktionen wie z.B. sensomotorisch-perzeptive Behandlungen.

Akupunktur

Wong et al. (2001), Wong (2002) berichten über die Möglichkeit der Zungenakupunktur bei Sialorrhö, welche bei Kindern mit schwerer körperlicher und geistiger Behinderung durchgeführt wurden, bei denen keine Verhaltenstherapie oder andere Behandlungsmethoden erfolgen konnten. Innerhalb von sechs Wochen wurden 30 Akupunktursitzungen durchgeführt, wobei die Nadeln jeweils an mehreren Stellen der Zunge eingestochen wurden. Es wurde eine signifikante Abnahme der Sialorrhö erreicht, die auch noch nach den 30 Sitzungen anhielt und durch weitere Sitzungen gesteigert werden konnte. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Autoren postulieren, dass es durch die direkte Stimulation und Potenzierung von neuronalen Rezeptoren im Bereich der Zunge zu einer Verbesserung der Sialorrhö kommt (Wong et al., 2001, Wong, 2002). Insgesamt wurde jedoch die Akupunktur bisher kaum als Therapiemethode eingesetzt (Meningaud et al., 2006, Valery, 1976). Auch die deutsche Leitlinie führt diese Therapieoption in ihrer aktuellen Fassung nicht auf (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Medikamentös

Grundlage vieler Behandlungsansätze mit Medikamenten ist deren anticholinerge Wirkung (Jongierius et al., 2003). Die Speichelsekretion wird durch Antagonisten des muskarinischen Acetylcholinrezeptors gehemmt. Die Gabe kann systemisch, transdermal oder quasi-lokal (z. B. sublinguale Applikation von Tropfen oder Spray) erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

In Deutschland werden laut der 2013 veröffentlichten, deutschen Leitlinie bislang vor allem Substanzen wie Atropin, Scopolamin, Pirenzepin und Glycopyrroniumbromid (GP) eingesetzt. Der Sialorrhö kann auch durch Einsatz von Botulinumtoxin A, welches im Spalt der cholinergen Synapse die Signalübertragung inhibiert, entgegengewirkt werden (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Es ist jedoch zu beachten, dass die Therapie der Sialorrhö mit allen zuvor genannten Substanzen als *Off-Label-Use* gilt, also der Einsatz eines zugelassenen Medikaments für eine nicht zugelassene Indikation. Bis zur Zulassung von Sialanar® am 15. September 2016 war für die Behandlung der Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen in Deutschland keine Substanz zugelassen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Der gegenwärtig vorherrschende Ansatz zur Auswahl eines geeigneten medikamentösen Behandlungsweges scheint somit auf der persönlichen Erfahrung eines Arztes zu beruhen, die Akzeptanz und Therapieerfolg vs. Toxizität der verfügbaren Behandlung berücksichtigt. Gegenwärtig werden Kinder mit Sialorrhö und neurologischen Erkrankungen mit den für andere Patientenpopulationen und Indikationen zugelassenen Darreichungsformen und Wirkstärken von GP behandelt. Das Fehlen einer geeigneten pädiatrischen Formulierung eines Arzneimittels, das speziell für die Behandlung von Sialorrhö zugelassen ist, stellt ein Haupthindernis für deren Behandlung in Deutschland dar. Sialanar® soll diese Lücke schließen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Sialanar®

Hinsichtlich der Verträglichkeit und der Applikationsform gab es bislang keine zugelassenen Therapieoptionen. Aufgrund dieser Tatsache kann folgender therapeutischer Bedarf identifiziert werden:

- 1) Therapeutikum mit Zulassung,
- 2) Spezifisch für Kinder zugelassenes Arzneimittel mit guter Verträglichkeit,
- 3) Arzneimittel mit kindgerechter Zusammensetzung und anwenderfreundlicher Applikationsform
- 4) Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit
- 5) Arzneimittel mit gut dokumentiertem Sicherheitsprofil

Zu 1: Therapeutikum mit Zulassung

In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) ist Sialanar® in dieser Indikation als Orphan Drug zugelassen. Proveca liegen keine genauen Daten zum Zeitpunkt der Erstzulassung von GP in der EU vor, jedoch sind in der EU seit mindestens 1981 intravenöse GP-haltige Produkte verfügbar. Derzeit werden injizierbare, orale und topische Formen von GP für die Behandlung von Magengeschwüren, als adjuvante Therapie in der Anästhesiologie oder inhalative Formulierungen zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in mehreren EU-Ländern vermarktet. Keine dieser Formulierungen ist jedoch für die Indikation Sialorrhö zugelassen (Tabelle 3-3). Somit gab es bislang in Deutschland kein Arzneimittel, welches für

die symptomatische Therapie von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen arzneimittelrechtlich zugelassen ist. Daher stellt dies einen wesentlichen ungedeckten therapeutischen Bedarf dar, der durch die vorliegende Zulassung von Sialanar® als erstes Arzneimittel für die symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen vollständig gedeckt wird.

Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Indikationen für GP (eigene Recherche)

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung / Verlängerung der Zulassung |
|---|---|
| Anästhesiologie | |
| <p>GLYCOPYRRONIUMBROMID Accord 200 µg/ml Injektionslösung</p> <p>1. Zum Schutz vor den peripheren muskarinergen Nebenwirkungen von Anti Cholinesterasen (z.B. Neostigmin und Pyridostigmin), die verwendet werden zur Aufhebung neuromuskulärer Restblockaden durch nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien. 2. Als Antimuskarinikum in der Narkose-Prämedikation zur Verminderung der Speichel-, Tracheal-, Bronchial- und Pharyngeal-Sekretion und zur Verringerung der Magensäureproduktion. 3. Als prä- oder intraoperatives Antimuskarinikum zur Vermeidung oder Abschwächung intraoperativ auftretender Bradykardien, die auf den Gebrauch von Suxamethonium oder auf vagale Reflexe zurückgehen. (Accord Healthcare GmbH, 2016)</p> | 03.12.2015 |
| <p>Robinul® zur Injektion 0,2mg/ml, Injektionslösung</p> <p>Vor Operationen zur Herabsetzung des Speichelflusses, der Sekretion im Pharynx, in der Trachea und im Bronchialsystem, Reduzierung der Magensaftmenge und der freien Säure. Blockade des Verzögerungsreflexes des Vagus auf das Herz während der Narkoseeinleitung und der Intubation. Zum Schutz vor Nebenwirkungen der Cholinergika, die zur Aufhebung der neuromuskulären Blockade nicht depolarisierender Muskelrelaxantien gegeben werden. (Biosyn Arzneimittel GmbH, 2017)</p> | 12.11.2012 |
| Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD | |
| Seebri® Breezhaler® (Novartis Pharma GmbH, 2017) | 28.09.2012 |
| Tovanor® Breezhaler® (Kohlpharma GmbH, 2016) | 28.09.2012 |
| Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung (Chiesi GmbH, 2017) | 17.07.2017 |
| Ultibro® Breezhaler® / Xoterna® Breezhaler® (Novartis Pharma GmbH, 2016) | 19.09.2013 |
| Ulunar® Breezhaler® (UBC GmbH, 2016) | 23.04.2014 |

Der hohe Bedarf für ein zugelassenes Therapeutikum spiegelt sich auch in der Aufnahme eines Rezepturhinweises für Sialanar® bei Sialorrhö im Neuen Rezeptur Formularium (NRF) wider

(Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker et al., 2014). Dies unterstreicht weiter den klinischen Bedarf einer lizenzierten, oralen Lösung von GP bei Sialorrhö, die in Deutschland verfügbar und erstattungsfähig ist.

Zu 2: Spezifisch für Kinder zugelassenes Arzneimittel mit guter Verträglichkeit

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie hat 2013 in seinem Positionspapier zu Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe auf die spezielle Problematik bei der medikamentösen Behandlung von Kindern aufmerksam gemacht. Die Therapie von Kindern mit Arzneimitteln, die eigentlich nur für Erwachsene zugelassen sind, stellt ein großes Problem da. Fälschlicherweise werden Kinder bei der Anwendung dieser Medikamente wie kleine Erwachsene behandelt, obwohl sich Dosis und Wirkung bei ihnen nicht proportional zu Körpergewicht oder -volumen verhalten (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), 2017).

Aufgrund des Mangels an Alternativen werden Kinder trotzdem häufig mit Arzneimitteln für Erwachsene „*Off-Label*“ behandelt (Conroy et al., 2000, Turner et al., 1998). Eine Studie des *European Network on Drug Investigation* in Krankenhäusern unterschiedlicher Staaten ergab beispielsweise, dass 39% aller an Kinder verabreichten Arzneimittel nicht für pädiatrische Zwecke ausgewiesen waren und somit „*Off-Label*“ eingesetzt wurden (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), 2017, Conroy et al., 2000). Die Anwendung von GP hat bereits Einzug in die relevante deutsche S2k-Leitlinie erhalten, in der verschiedene Applikationsformen von GP als „sinnvolle medikamentöse Therapie“ aufgeführt werden. Zudem nennt die deutsche Leitlinie ebenso explizit, dass „die Ausführungen für anticholinerge Substanzen (...) für Kinder“ gelten (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Darüber hinaus wird GP ebenfalls in weiteren internationale Leitlinien, Expertenempfehlungen Handbücher oder Arzneimittellisten als Therapieoption der Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen aufgeführt. So empfehlen das kürzlich veröffentlichte britische Handbuch für Pädiatrische Palliativmedizin (Hain und Jassal, 2016) als auch die Arzneimittelliste der Gesellschaft für pädiatrische Palliativmedizin (APPM) (Association for Paediatric Palliative Medicine, 2017)“ GP zur Behandlung von Sialorrhö bei Kindern. Die Leitlinie zu Zerebralparese des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017) nennt GP ebenfalls als Therapieoption für Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 25 Jahren. GP ist auch Bestandteil von Expertenempfehlungen und wird als Behandlungsoption für Individuen mit Zerebralparese, die unter einer Sialorrhö leiden und nicht für eine operative Therapie oder medikamentöse Therapie mit Botulinumtoxin geeignet sind, genannt (Erasmus et al., 2012). Da GP ein Wirkstoff mit einem relativ engen therapeutischen Fenster und einer stark variablen oralen Bioverfügbarkeit ist, kann die Anwendung von GP-Produkten „*Off-Label*“ mit beträchtlichen Risikofaktoren wie inakurrater Dosierung, veränderter Bioverfügbarkeit, Applikationsproblemen und somit vermehrten Nebenwirkungen oder suboptimaler Wirksamkeit einhergehen.

Im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 1901 / 2006 soll daher die Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln optimiert werden (Europäische Union (EU), 2006). Gemäß Artikel 30 dieser Verordnung ist die „*Paediatric Use Marketing Authorisation*“ (PUMA) eine spezielle Art der Zulassung für Arzneimittel, die nicht durch ein ergänzendes Schutzzertifikat (ESZ) oder durch ein

Patent, für das ein ergänzendes Schutzzertifikat in Frage kommt, geschützt sind und die ausschließlich bei pädiatrischen Patienten in einer für diese Gruppe adäquaten Form (Darreichungsform, Verabreichungsweg, Stärke) zum Einsatz kommen (European Medicine Agency (EMA), 2011).

Die „Off-Label“-Verwendung von GP unterstreicht die Notwendigkeit einer zugelassenen handelsüblichen Formulierung des Wirkstoffs speziell für die Therapie der Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen. Als Reaktion entwickelte Proveca Sialanar[®], das im Rahmen von PUMA gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen wurde. Die PUMA Zulassung basiert zudem auf Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates mit Änderung durch die Richtlinie 2004/27/EG, was eine Zulassung von Sialanar[®] als Arzneimittel zur allgemeinen medizinischen Verwendung (englisch: „well established medicinal use“) und die ausschließliche Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Zulassung ermöglichte (Europäische Union (EU), 2006, European Medicine Agency (EMA), 2011, European Medicine Agency (EMA), 2005).

Zu 3: Arzneimittel mit kindgerechter Zusammensetzung und anwenderfreundlicher Applikationsform

Neben der spezifischen pädiatrischen Formulierung ist eine optimierte Applikationsform ebenfalls erforderlich bei der Anwendung von Kinderarzneimitteln. Da diese in der Regel von den Eltern oder Pflegekräften appliziert werden, sind eine transparente Darstellung der Applikation und der Verweis auf zu beachtende Faktoren von großer Wichtigkeit. Bei der derzeitigen „Off-Label“-Behandlung mit GP ist dieser Bedarf noch nicht optimal gedeckt.

Die patientenindividuelle Dosierung erfolgt mithilfe einer Applikationsspritze und einem Spritzenadapter. Die Glasflasche ist zudem mit einem manipulations- und kindergesicherten Verschluss ausgestattet. Die Applikationsspritze ist nicht kompatibel mit Infusionssystemen, so dass das Risiko eines Medikationsfehlers durch Verwechslung mit einer GP-Formulierung zur intravenösen Gabe ausgeschlossen werden kann. Zudem ist es bei Sialanar[®] möglich, eine Spritze mit einem Luer-Lock Anschluss zu verwenden, sodass Sialanar[®] auch für Kinder mit sondenbasierter Ernährung genutzt werden kann; eine wichtige Überlegung, da einige Kinder mit neurologischen Erkrankungen auf diese Weise ernährt werden. Sialanar[®] wird spätestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder in gleichbleibenden Zeitabständen zu den Mahlzeiten verabreicht und kann direkt in den Mund des Kindes gegeben werden. Fettreiche Nahrungsmittel sollten vermieden werden. Ist aufgrund der speziellen Bedürfnisse des Kindes eine gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erforderlich, sollte die Einnahme des Arzneimittels immer während der Mahlzeiten erfolgen. Zudem existiert für Sialanar[®] neben der Packungsbeilage ausführliches vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigtes und an die deutschen gesetzlichen Anforderungen adaptiertes Informationsmaterial speziell für pflegende Personen (European Medicine Agency (EMA), 2017, Proveca Ltd., 2017). Darin werden relevante Fragen, wie z. B. mit möglichen Nebenwirkungen oder Überdosierung umzugehen ist, verständlich und ausführlich geklärt und die Applikation detailliert erläutert.

Zu 4: Arzneimittel mit nachweislicher Wirksamkeit

Wie oben ausgeführt ist das oberste Therapieziel die Verbesserung der Symptomatik, eine nachweisliche Wirksamkeit stellt demnach einen wichtigen ungedeckten Bedarf dar. Dieser Bedarf wird von Sialanar[®] gedeckt, da für GP und damit auch für Sialanar[®] die Wirksamkeit bei schwerer Sialorrhö bei Kindern ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen ist.

Der Vorteil von GP zur Linderung der schweren Sialorrhö bei Kindern mit chronischen neurologischen Erkrankungen wurde in den zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) festgestellt.

In der 8 - wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Zeller et al. (2012a) konnte eine signifikante Überlegenheit von GP gegenüber Placebo bei der Symptomverbesserung, gemessen mit dem mTDS, gezeigt werden. Die Intervention folgte dem Titrationsprinzip, bei dem die Behandlung mit einer niedrigen Dosis beginnt und die Dosis allmählich erhöht wird, bis Wirksamkeit und Verträglichkeit in einem erwünschten und angemessenen Verhältnis stehen. Die Ansprechrate in Woche 8 (≥ 3 Punkte Verbesserung im mTDS) war in der GP-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (73,7 % vs 17,6 %; $p = 0,0011$). Die durchschnittlichen Verbesserungen des mTDS-Punktwerts in Woche 8 waren 3,94 Punkte unter GP Behandlung und 0,71 Punkte im Placebo-Arm ($p = 0,0001$). Des Weiteren stimmten im GP Arm 84,2 % der Prüfarzte und 100 % der Eltern / pflegende Person der Aussage zu, dass sich die Behandlung lohnte, verglichen mit 41,2 % der Prüfarzte ($p = 0,0140$) und 56,3 % der Eltern / pflegende Person ($p = 0,0017$) von Patienten in der Placebo-Gruppe.

Die Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie von Mier et al. (2000) zeigte ebenfalls eine Überlegenheit von GP gegenüber Placebo. Die Dosen wurden in 0,6 mg - Schritten in beiden Gruppen erhöht, jedoch auf Basis unterschiedlicher Initialdosen. Der Punktwert im mTDS verbesserte sich linear mit steigender Dosis über die 4 - wöchige Titrationsperiode und betrug 6,0 bei Dosisstufe 1 und 2,6 bei Dosisstufe 4. Nach weiteren 4 Wochen auf der individuell höchsten Dosis war der mittlere mTDS-Punktwert auf 2,3 gesunken, was eine weitere Symptomverbesserung bedeutet. Von den 27 Probanden, die die Studie abschlossen, zeigten 92,6 % eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im mTDS, wenn sie GP erhielten.

Zu 5: Arzneimittel mit gut dokumentiertem Sicherheitsprofil

Die Sicherheitsdaten von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) zeigen, dass die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (UE), die häufiger bei Patienten auftreten, die mit GP statt mit Placebo behandelt wurden, typische anticholinerge Effekte waren. Das Auftreten von UEs ist dosisabhängig; daher ist es notwendig, ein Dosistitrationsschema anzuwenden, wie es von Proveca vorgeschlagen wird. Die Dosistitration basiert auf der Balance zwischen Wirkung und dem Auftreten der UEs.

Diese beiden Studien werden von einer Studie zur Sicherheit von GP von Zeller et al. (2012b) unterstützt. In dieser 24-wöchigen, offenen Studie konnten 52,3 % (95 % Konfidenzintervall

[KI]: 43,7 % - 60,9 %) der Patienten als Responder (≥ 3 Punkte Verbesserung im mTDS) klassifiziert werden, wobei über die gesamte 24 - wöchige Studienzeit und den 6 Messzeitpunkten der Responder-Anteil zwischen 40,3 % und 56,7 % lag.

Die Behandlung der Sialorrhö ist in der EU bereits etabliert und veröffentlichte Studien zeigen, dass es eine effektive Behandlungsoption ist, um schwere Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch neurologischen Erkrankungen zu therapieren. Im Hinblick auf Risiken können die Nebenwirkungen, die bei GP auftreten, durch eine angemessene Überwachung der Patienten und Anpassung der Dosis kontrolliert werden. Daher beurteilte das CHMP das Sicherheitsprofil von Sialanar[®] als akzeptabel. (European Medicine Agency (EMA), 2016)

Fazit

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es in der Indikation Sialorrhö einen therapeutischen Bedarf an effektiven, zugelassenen Therapieansätzen gibt. Allerdings gab es bislang in Deutschland kein Arzneimittel, welches für Sialorrhö zugelassen ist. Somit handelt es sich bei Sialanar[®] um das erste in dieser Indikation spezifisch für Kinder zugelassene Arzneimittel mit einem guten Sicherheitsprofil und nachgewiesener Wirksamkeit (siehe Modul 4). Damit deckt Sialanar[®] den in Tabelle 3-4 dargestellten therapeutischen Bedarf, der innerhalb der Erkrankung besteht.

Tabelle 3-4: Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Kindern und Jugendlichen > 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen durch Sialanar[®]

| Ungedeckter Bedarf | Wird von Sialanar[®] gedeckt |
|--|--|
| Zugelassene Therapie in der Indikation Sialorrhö | ja |
| Zugelassenes PUMA-Arzneimittel | ja |
| Spezifische pädiatrische Formulierung | ja |
| Anwenderfreundliche Applikationsform | ja |
| Nachgewiesene Wirksamkeit | ja |
| Gut dokumentiertes Sicherheitsprofil | ja |

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt

gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Prävalenz und Inzidenz

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland weisen 70 % - 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese auf; die restlichen 25 % - 30 % aller Patienten mit Sialorrhö in Deutschland haben eine andere, meist seltene neurologische Grunderkrankung. Inzidenzdaten zur Sialorrhö in den einzelnen Populationen der jeweiligen seltenen neurologischen Erkrankungen fehlen. Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland ist Zerebralparese die größte Einzelpopulation, bei der Sialorrhö ein mit der Grunderkrankung assoziiertes Problem darstellt.

Die Prävalenz der infantilen Zerebralparese beträgt in den Industrieländern 2 - 3 Fälle pro 1.000 Lebendgeborene und ist über die vergangenen Jahrzehnte konstant geblieben (Döderlein, 2015) (Tabelle 3-5). Johnson berichtet von einer Gesamtprävalenz von 2,08 / 1.000 Lebendgeborene (Johnson, 2002), eine aktuelle weltweite Metaanalyse gibt eine Gesamtprävalenz von 2,11 / 1.000 Lebendgeborene an (95 % KI: 1,98 - 2,25) (Oskoui et al., 2013). Sellier et al. (2016) berichten von 1,77 / 1.000 Lebendgeborene, Himmelmann (2014) von 2,18 / 1.000 Lebendgeborenen und Froslev-Friis et al. (2015) von einer Gesamtprävalenz von 2,4 / 1.000 Lebendgeborene. Für die Berechnung der Zielpopulation wie in Tabelle 3-7 dargestellt, wird die Gesamtprävalenz der Zerebralparese bei Kindern sowie der Anteil dieser Kinder mit einer schweren Verlaufsform der Sialorrhö herangezogen. Als Schätzer für die Gesamtprävalenz der Zerebralparese bei Kindern wird die aktuellste, weltweite Schätzung basierend auf einer Metaanalyse von Oskoui et al. (2013) verwendet. Für die Angaben einer Spanne werden die untere sowie obere Grenze des Konfidenzintervalls der Publikation von Oskoui et al. (2013) (1,98 / 1.000 Lebendgeborene und 2,25 / 1.000 Lebendgeborene) herangezogen.

Tabelle 3-5: Gesamtprävalenz der infantilen Zerebralparese aus verschiedenen Quellen

| Jahr | Autor | Publizierte Prävalenz in 1/1.000 | Land | Methodik / Stichprobe (Größe) |
|------|--------------------------------|----------------------------------|---|---|
| 2002 | Johnson (2002) | 2,08 (95 % KI: 2,02 -2,14) | Europa | Registerstudie (n = 6.502) |
| 2013 | Oskoui et al. (2013) | 2,11 (95 % KI: 1,98 -2,25) | Kanada, Australien, Dänemark, China, Island, UK, Niederlande, Norwegen, Schweden, Türkei, Schottland, USA | Metaanalyse |
| 2015 | Sellier et al. (2016) | 1,77 (95 % KI: 1,57 - 1,99) | Europa (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) | Registerstudie (n = 10.756) |
| 2014 | Himmelmann und Uvebrant (2014) | 2,18 | Schweden | Populationsbasierte Studie (n = 206) |
| 2015 | Froslev-Friis et al. (2015) | 2,40 (95 % KI: 1,8 - 3,2) | Süd-Dänemark | Populationsbasierte Kohortenstudie (n = 17.580) |

Zur Prävalenz und Inzidenz der Sialorrhö bei Kindern in Deutschland liegen keine gesicherten Daten in der Literatur vor. Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (2013) nennt in der aktuell gültigen Leitlinie keine Werte für Prävalenz und Inzidenz der Sialorrhö. Die am häufigsten genannten Daten stammen aus nachfolgend genannten Studien.

Tabelle 3-6 zeigt unter anderem die Gesamtprävalenz einer chronischen Sialorrhö bei Kindern, die auf 0,6 % geschätzt wird (Fairhurst und Cockerill, 2011).

Tabelle 3-6: Prävalenz der chronischen Sialorrhö aus verschiedenen Quellen (eigene Darstellung)

| Quelle | Land | Methodik / Stichprobe (Größe) | Publizierte Prävalenz |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Gesamtprävalenz der chronischen Sialorrhö | | | |
| Fairhurst und Cockerill (2011) | UK | Unklar | 0,6 % |
| Prävalenz der Sialorrhö bei Kindern mit Zerebralparese | | | |
| Van De Heyning et al. (1980) | Belgien | Beobachtungsstudie (n = 211) | 37,4 % |
| Reid et al. (2012) | Australien | Populationsstudie (n = 385) | 39,6 % (95 % KI: 33,8 % - 45,4 %) |
| Rate der schweren Verlaufsform der Sialorrhö bei Kindern mit Zerebralparese | | | |
| Reid et al. (2012) | Australien | Populationsstudie (n = 385) | 15 % |
| Parkes et al. (2010) | Nordirland | Registerstudie (n = 1.268) | 22 % |
| Rate der schweren Verlaufsform der Sialorrhö bei Kindern mit quadriplegischer Zerebralparese | | | |
| Tahmassebi und Curzon (2003b) | Großbritannien | Kohortenstudie (n = 160) | 30 % - 53 % |
| KI: Konfidenzintervall | | | |

Die Sialorrhö kommt bei neurologisch erkrankten Kindern häufiger vor, besonders bei Kindern mit einer Zerebralparese, welches die häufigste Ursache für Bewegungsstörungen bei Kindern ist. Bei diesen Kindern wird die Prävalenz einer Sialorrhö zwischen 10 % und 40 % geschätzt (Van De Heyning et al., 1980, Reid et al., 2012). So haben Reid und Kollegen in einer Populationsstudie, basierend auf dem australischen Victorian Cerebral Palsy Register, eine Prävalenz der Sialorrhö bei Kindern im Alter von 7 - 14 Jahren von 39,6 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 33,8 % - 45,4 %) genannt.

Parkes sowie Reid und Kollegen zeigten, dass zwischen 15 % und 22 % der Kinder mit Zerebralparese an einer schweren Verlaufsform der Sialorrhö leiden (Parkes et al., 2010, Reid et al., 2012). So haben Reid und Kollegen in einer australischen Populationsstudie einen Anteil der Kinder von 15 % genannt, die eine schwere Verlaufsform der Sialorrhö aufweisen. Parkes und Kollegen haben in einer Registerstudie eine Prävalenz der schweren Verlaufsform der Sialorrhö bei Kindern von 22 % bzw. 0,5 / 1.000 Lebendgeburten (95 % KI: 0,4 / 1.000 - 0,5 / 1.000) genannt (Parkes et al., 2010). Insbesondere bei Kindern mit einer quadriplegischen Form der Zerebralparese kann dieser der Anteil auch größer sein und liegt zwischen 30 % bis 53 % (Tahmassebi und Curzon, 2003b).

Reid und Kollegen verwenden im Gegensatz zu Parkes zwei Items der Drooling Impact Scale, anhand derer die Eltern betroffener Patienten das Ausmaß der Sialorrhö bewerten können. Deshalb wird für die Berechnung der Zielpopulation wie in Tabelle 3-7 dargestellt, der Wert von Reid et al. (2012) für den Anteil der Kinder mit Zerebralparese und einer schweren Verlaufsform der Sialorrhö herangezogen.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2018 - 2023

| Jahr | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Gesamtbevölkerung Deutschland* | 81.879.000 | 81.945.000 | 81.953.000 | 81.902.000 | 81.841.000 | 81.769.000 |
| Bevölkerung 3 bis < 18 Jahre* | 10.743.000 | 10.730.000 | 10.733.000 | 10.743.000 | 10.750.000 | 10.777.000 |
| Prävalenz der Zerebralparese bei Lebendgeborenen (2,11 / 1.000); (Oskoui et al., 2013) ¹ | 22.668 (21.271-24.172) | 22.640 (21.245 - 24.143) | 22.647 (21.251 - 24.149) | 22.668 (21.271 - 24.172) | 22.683 (21.285 - 24.188) | 22.739 (21.338 - 24.248) |
| - davon mit schwerer Sialorrhö (15 %; Reid et al. (2012)) | 3.400 (3.191 - 3.626) | 3.396 (3.187 - 3.621) | 3.397 (3.188 - 3.622) | 3.400 (3.191 - 3.626) | 3.402 (3.193 - 3.628) | 3.411 (3.201 - 3.637) |
| Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen. | | | | | | |
| *Diese Berechnung entspricht der oberen Grenze des Korridors der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausrechnung des Statistischen Bundesamtes (Pötsch et al., 2015), Variante G1-L1-W2, in dem sich die Bevölkerungsgröße und der Altersaufbau entwickeln werden, wenn sich die langfristigen demografischen Trends fortsetzen würden. Sie beschreiben die Entwicklung unter den Annahmen einer annähernd konstanten jährlichen Geburtenhäufigkeit, eines Anstiegs der Lebenserwartung und unter einer kontinuierlichen, stärkeren Zuwanderung. | | | | | | |
| 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. | | | | | | |

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur epidemiologischen Fortentwicklung der Sialorrhö in Deutschland liegen keine gesicherten Daten in der Literatur vor. Oskoui et al. (2013) bzw. Himmelmann und Uvebrant (2014) berichten von einer konstanten Prävalenz über die letzten Jahre, im Gegensatz zu Sellier et al. (2016), die von einem durchschnittlichen jährlichen Rückgang der Prävalenz von 0,7 % berichten. Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland kann für die Zukunft eine konstant bleibende Prävalenz erwartet werden, weshalb in diesem Dossier keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre berücksichtigt werden.

Entwicklung der Zielpopulation 2018 bis 2023

Proveca nimmt eine Entwicklung der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-8 an.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2018 - 2023

| 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 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 |
| 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. Die Berechnung basiert auf 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (Pöttsch et al., 2015). | | | | | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2018

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a |
|--|---|---|
| Sialanar® | 3.400 (3.191 - 3.626) ¹ | 2.937 (2.756 - 3.132) ¹ |
| 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. ^a Die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation wird im folgenden Abschnitt, in Tabelle 3-10 dargestellt. Die Berechnung basiert auf 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (Pöttsch et al., 2015). | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, ohne Angabe der Unsicherheit

| Population | Anzahl | Quellen |
|--|------------|--|
| Gesamtbevölkerung Deutschland (2018)* | 81.879.000 | (Pöttsch et al., 2015) |
| Bevölkerung 3 bis < 18 Jahre* | 10.743.000 | (Pöttsch et al., 2015) |
| Kinder mit Zerebralparese (2,11 / 1.000) | 22.668 | (Oskoui et al., 2013) |
| • davon mit schwerer Verlaufsform (chronische, pathologische Sialorrhö) (15 %) | 3.400 | (Reid et al., 2012) |
| • Anteil GKV-Patienten (86,38 %) | 2.937 | (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2016, Pöttsch et al., 2015) |
| GKV-Patienten mit Zerebralparese und schwerer Sialorrhö | 2.937 | |
| * Berechnung basiert auf 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (Pöttsch et al., 2015) | | |

Gesamtbevölkerung Deutschland

Als aktuellste Datengrundlage zur Berechnung der Bevölkerung Deutschlands wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung herangezogen (Pöttsch et al., 2015). Darin wird eine Gesamtbevölkerung Deutschlands zum 31.12.2018 von 81.879.000 prognostiziert und eine Größe der Bevölkerungsgruppe der 3 bis unter 18-Jährigen von 10.743.000 Personen angegeben.

Die Sialorrhö kommt bei neurologisch erkrankten Kindern häufiger vor, inklusive bei Kindern mit einer Zerebralparese, welches die häufigste Bewegungsstörung bei Kindern ist. Oskoui (2013) gibt die Gesamtprävalenz der Zerebralparese bei Kindern mit 2,11 / 1.000 Lebendgeburten (95 % KI: 1,98 - 2,25) an. Aus diesem Wert ergeben sich 22.668 Kinder mit Zerebralparese in Deutschland. Reid und Kollegen zeigten, dass 15 % der Kinder mit einer Zerebralparese einer schweren Verlaufsform der Sialorrhö aufweisen. Mit diesen Daten können ungefähr 3.400 Kinder mit einer Zerebralparese und einer schweren Form der Sialorrhö in Deutschland geschätzt werden.

Derzeitiger Anteil GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Anzahl der GKV-Versicherten beträgt 70.728.000 (Jahresdurchschnitt 2015) (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2016). Somit ergibt sich aus der deutschen Gesamtbevölkerung von 81.879.000 und der Anzahl der GKV-Versicherten von 70.728.000 ein

GKV-Versichertenanteil von 86,38 %. Es ist somit eine GKV-Zielpopulation entsprechend der Indikation von Sialanar® von 2.937 Patienten zu erwarten (Tabelle 3-10).

In Tabelle 3-9 sind für das Jahr 2018 3.400 Patienten mit schwerer Sialorrhö angegeben. Unter Berücksichtigung des oben ermittelten Anteils von 86,38 % GKV-Patienten in Deutschland sind also 2.937 dieser Patienten im Jahr 2018 gesetzlich krankenversichert. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit ergibt sich eine berechnete Spanne von 2.756 - 3.132 Patienten für die Sialanar® Zielpopulation in der GKV.

Zusammenfassung: Anteil an GKV-Patienten mit schwerer Sialorrhö

Auf dieser Grundlage rechnet Proveca für das Jahr 2018 mit 2.937 (=Zielpopulation) GKV-Patienten mit schwerer Sialorrhö, für die eine Behandlung mit Sialanar® gemäß Zulassung in Frage kommt.

Entwicklung der Zielpopulation 2018 bis 2023

Proveca nimmt eine Entwicklung der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 an.

Tabelle 3-11: Entwicklung der Zielpopulation, 2018 - 2023

| | 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 |
| Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen. | | | | | | |
| 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. | | | | | | |

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|---|---------------------------------|
| Sialanar® | Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen | 2.937 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der GKV mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der in Tabelle 3-9 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation.

Bis zur Zulassung von Sialanar® waren zur Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Der G-BA hat als ZVT für Sialanar® BSC festgelegt und dies wird laut Beratungsgespräch 2017-B-029 vom 03.05.2017 als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen benannt.

Solch ein multidisziplinärer Therapieansatz und die bislang nur wenig belastbaren Studiendaten für einzelne Therapien sowie die Besonderheiten der verschiedenen Therapiezentren erlauben es nicht, einen allgemein verbindlichen Therapiealgorithmus zu definieren (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Es wird angenommen, dass auch bei den beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) Zeller (2012a) und Mier (2000) eine individuell patientenoptimierte Therapie der Sialorrhö angewendet wurde.

Daher wird für Sialanar® ein beträchtlicher Zusatznutzen für die definierte Zielpopulation im Vergleich zu BSC beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen sowohl einer Literatursuche und Synopse der Evidenz zur Therapie und Epidemiologie der schweren Sialorrhö, unternehmenseigenen Angaben als auch der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) zu Sialanar® (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Die in Abschnitt 3.2.3 genannten Informationen stammen sämtlich aus im Rahmen einer Literaturrecherche identifizierten wissenschaftlichen Publikationen.

Daten zur Bevölkerung von Deutschland (Bevölkerung zum Stichtag 31.12.2018 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) stammen vom Statistischen Bundesamt Deutschland (Pöttsch et al., 2015).

Der Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung (zum 31.12.2018 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) in der GKV (86,38 %) ergibt sich aus dem vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten Jahresdurchschnitt für 2015 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2016, Pöttsch et al., 2015). Der angegebene Link in der Beschreibung von Abschnitt 3.2.4 ist nicht mehr gültig.

Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Eine gezielte Literaturrecherche wurde ebenfalls durchgeführt mit dem Ziel, alle gültigen Leitlinien zu nicht-pharmakologischen und nicht-chirurgischen Behandlungen für die symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 bis < 18 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zu identifizieren.

Die Suche erfolgte in den folgenden Datenbanken bzw. über die Internetseiten der folgenden Organisationen:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>)
- Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) Datenbank (<http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/dahta.htm>)

- Embase
- G-BA (www.g-ba.de)
- Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net/)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)(www.iqwig.de)
- MEDLINE (PubMed)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (www.guidelines.gov)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <http://www.evidence.nhs.uk/default.aspx>) oder (<https://www.nice.org.uk/guidance>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/>)
- Turn Research Into Practice Database (TRIP) (www.tripdatabase.com)
- PsycINFO

Es wurde nach Leitlinien für den Zeitraum Januar 2007 bis September 2017 gesucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Es konnte keine Leitlinie identifiziert werden, die spezifisch auf diese Population (Kinder und Jugendliche ab 3 bis < 18 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen und schwerer Sialorrhö) fokussiert. Da sich die derzeit gültige deutsche S2k-Leitlinie Leitlinie auf die Behandlung der Sialorrhö bezieht, wird sie in Abschnitt 3.2 herangezogen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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. ACCORD HEALTHCARE GMBH 2016. Fachinformation Glycopyrroniumbromid Accord (Deutsch). Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank - WEBAPO®: Lauer-Fischer GmbH.
3. ARBEITSGEMEINSCHAFT DER BERUFSVERTRETUNGEN DEUTSCHER APOTHEKER, KOMMISSION DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX & BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE - ABDA 2014. Rezepturhinweise: Glycopyrroniumbromid zum Einnehmen (Stand: 23.06.2014). *Deutscher Arzneimittel-Codex Ergänzungsbuch zum Arzneibuch Neues Rezeptur-Formularium*. Frankfurt am Main, Stuttgart.
4. 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.
5. ASSOCIATION FOR PAEDIATRIC PALLIATIVE MEDICINE 2017. The Association of Paediatric Palliative Medicine Master Formulary, 4th edition.
6. BARTOLOME, G. & BUCHHOLZ, D. 2010. *Schluckstörungen Diagnostik und Rehabilitation*, München, Elsevier Urban & Fischer.
7. BIOSYN ARZNEIMITTEL GMBH. 2017. *Fachinformation Robinul® - Stand: 03/2017* [Online]. Fachinfo-Service - Fachinformationsverzeichnis Deutschland: Rote Liste® Service GmbH. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 19.12.2017].
8. BLASCO, P. A. 1996. Drooling. In: SULLIVAN, P. B. & ROSENBLOOM, L. (eds.) *Feeding the disabled child*. 1. publ. ed. London: Mac Keith Press [u.a.].
9. BLASCO, P. A. 2002. Management of drooling: 10 years after the Consortium on Drooling, 1990. *Dev Med Child Neurol*, 44, 778-81.
10. BLASCO, P. A. & ALLAIRE, J. H. 1992. Drooling in the developmentally disabled: management practices and recommendations. Consortium on Drooling. *Dev Med Child Neurol*, 34, 849-62.
11. BLASCO, P. A. & STANSBURY, J. C. 1996. Glycopyrrolate treatment of chronic drooling. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 150, 932-5.
12. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2016. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juni 2016). Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
13. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V. (BPI) 2017. Positionspapier - Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe - Gutes noch besser machen.

14. 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.
15. CHIESI GMBH. 2017. *Fachinformation Trimbow® - Stand: 07/2017* [Online]. Fachinfo-Service - Fachinformationsverzeichnis Deutschland: Rote Liste® Service GmbH. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 19.12.2017].
16. CONROY, S., CHOONARA, I., IMPICCIATORE, P., MOHN, A., ARNELL, H., RANE, A., KNOEPEL, C., SEYBERTH, H., PANDOLFINI, C., RAFFAELLI, M. P., ROCCHI, F., BONATI, M., JONG, G., DE HOOG, M. & VAN DEN ANKER, J. 2000. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ*, 320, 79-82.
17. CRYSDALE, W. S. 1992. Drooling. Experience with team assessment and management. *Clin Pediatr (Phila)*, 31, 77-80.
18. DE BRUIJN, T. W. P., SOHIER, J. & VAN DER BURG, J. J. W. 2017. Outpatient Treatment Based on Self-Management Strategies for Chronic Drooling in Two Children. *J Dev Phys Disabil*, 29, 735-755.
19. 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].
20. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2017. *CD-10-GM Version 2018 - Alphabetisches Verzeichnis (Diagnosesynthesaurus) (Stand: 04.10.2017)* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klasse/downloadcenter/icd-10-gm/version2018/alphabet/> [Accessed 22.02.2018].
21. DÖDERLEIN, L. 2015. *Infantile Zerebralparese - Diagnostik, konservative und operative Therapie*, Berlin Heidelberg, Springer.
22. DUNDAS, D. F. & PETERSON, R. A. 1979. Surgical treatment of drooling by bilateral parotid duct ligation and submandibular gland resection. *Plast Reconstr Surg*, 64, 47-51.
23. ELLIES, M., ROHRBACH-VOLLAND, S., ARGLEBE, C., WILKEN, B., LASKAWI, R. & HANEFELD, F. 2002. Successful management of drooling with botulinum toxin A in neurologically disabled children. *Neuropediatrics*, 33, 327-30.
24. ERASMUS, C. E., VAN HULST, K., ROTTEVEEL, J. J., WILLEMSSEN, M. A. & JONGERIUS, P. H. 2012. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr*, 171, 409-14.
25. 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.
26. 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.
27. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2005. *Note of Explanation to accompany publication of Reflection Paper on Formulations of Choice for the Paediatric Population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005)* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003785.pdf [Accessed].
28. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2011. *Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA)* [Online]. Available:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000413.jsp&mid=WC0b01ac0580925c40 [Accessed 14.02.2018].
29. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016. 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].
 30. 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].
 31. FAIRHURST, C. B. & COCKERILL, H. 2011. Management of drooling in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 96, 25-30.
 32. FISCHER-BRANDIES, H., AVALLE, C. & LIMBROCK, G. J. 1987. Therapy of orofacial dysfunctions in cerebral palsy according to Castillo-Morales: first results of a new treatment concept. *Eur J Orthod*, 9, 139-43.
 33. FISCHER, R. B. 2001. [What to do in neuroleptic-induced sialorrhoea] Was tun bei neuroleptikainduzierter Hypersalivation? *Psychiatr Prax*, 28, 249-50.
 34. FROSLEV-FRIIS, C., DUNKHASE-HEINL, U., ANDERSEN, J. D., STAUSBOL-GRON, B., HANSEN, A. V. & GARNE, E. 2015. Epidemiology of cerebral palsy in Southern Denmark. *Dan Med J*, 62, A4990.
 35. HAIN, R. & JASSAL, S. S. 2016. *Paediatric palliative medicine*, Oxford, Oxford University Press.
 36. HARRIMAN, M., MORRISON, M., HAY, J., REVONTA, M., EISEN, A. & LENTLE, B. 2001. Use of radiotherapy for control of sialorrhoea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Otolaryngol*, 30, 242-5.
 37. HARRIS, S. R. & PURDY, A. H. 1987. Drooling and its management in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 29, 807-11.
 38. HIMMELMANN, K. & UVEBRANT, P. 2014. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period 2003-2006. *Acta Paediatr*, 103, 618-24.
 39. HOCKSTEIN, N. G., SAMADI, D. S., GENDRON, K. & HANDLER, S. D. 2004. Sialorrhoea: a management challenge. *Am Fam Physician*, 69, 2628-34.
 40. HUSSEIN, I., KERSHAW, A. E., TAHMASSEBI, J. F. & FAYLE, S. A. 1998. The management of drooling in children and patients with mental and physical disabilities: a literature review. *Int J Paediatr Dent*, 8, 3-11.
 41. JOHNSON, A. 2002. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*, 44, 633-40.
 42. JONGERIUS, P. H., VAN TIEL, P., VAN LIMBEEK, J., GABREELS, F. J. & ROTTEVEEL, J. J. 2003. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. *Arch Dis Child*, 88, 911-4.
 43. KAHL, K. G., HAGENAH, J., ZAPF, S., TRILLENBERG, P., KLEIN, C. & LENCER, R. 2004. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology (Berl)*, 173, 229-30.
 44. KOHEIL, R., SOCHANIWSKYJ, A. E., BABLICH, K., KENNY, D. J. & MILNER, M. 1987. Biofeedback techniques and behaviour modification in the conservative remediation of drooling by children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 29, 19-26.
 45. KOHLPHARMA GMBH. 2016. *Fachinformation Tovanor® Breezhaler® - Stand: 09/2016* [Online]. Fachinfo-Service - Fachinformationsverzeichnis Deutschland: Rote Liste® Service GmbH. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 19.12.2017].

46. LAL, D. & HOTALING, A. J. 2006. Drooling. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 14, 381-6.
47. LIMBROCK, G. J., FISCHER-BRANDIES, H. & AVALLE, C. 1991. Castillo-Morales' orofacial therapy: treatment of 67 children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 33, 296-303.
48. MENINGAUD, J. P., PITAK-ARNNOP, P., CHIKHANI, L. & BERTRAND, J. C. 2006. Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, 48-57.
49. MICHEL, R. G., JOHNSON, K. A. & PATTERSON, C. N. 1977. Parasympathetic nerve section for control of sialorrhea. *Arch Otolaryngol*, 103, 94-7.
50. 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.
51. MYER, C. M., 3RD 1989. Sialorrhea. *Pediatr Clin North Am*, 36, 1495-500.
52. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). 2017. Cerebral palsy in under 25s: assessment and management (Published: 25 January 2017). Available: <http://nice.org.uk/guidance/ng62>.
53. NOVARTIS PHARMA GMBH. 2016. *Fachinformation Ultibro® Breezhaler® - Stand: 11/2016* [Online]. Fachinfo-Service - Fachinformationsverzeichnis Deutschland: Rote Liste® Service GmbH. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 19.12.2017].
54. NOVARTIS PHARMA GMBH. 2017. *Fachinformation Seebri® Breezhaler® - Stand: 07/2017* [Online]. Fachinfo-Service - Fachinformationsverzeichnis Deutschland: Rote Liste® Service GmbH. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 19.12.2017].
55. NUNN, J. H. 2000. Drooling: review of the literature and proposals for management. *J Oral Rehabil*, 27, 735-43.
56. OSKOU, 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.
57. 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.
58. 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.
59. PELLEGRINI, A., LUNETTA, C., FERRARESE, C. & TREMOLIZZO, L. 2015. Sialorrhoea: How to manage a frequent complication of motor neuron disease. *EMJ Neurol*, 3, 107-113.
60. PÖTZSCH, O., RÖBGER, F., DEUTSCHLAND & BUNDESAMT, S. 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
61. PROVECA LTD. 2017. SIALANAR Lösung zum einnehmen - Merkblatt für Pflegepersonen.
62. RAPP, D. 1980. Drool control: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol*, 22, 448-53.
63. REDDIHOUGH, D., REID, S. & PLOVER, C. 2011. Evaluation of glycopyrrolate in the treatment of chronic drooling. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 1, 3-7.

64. 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.
65. 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.
66. REISS, M. & REISS, G. 2006. Mundtrockenheit: Ursachen und Therapiemöglichkeiten. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 29, 129-136.
67. REISS, M. & REISS, G. 2007. Sialorrhoe--causes and treatment options. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 30, 327-32; quiz 333-4.
68. SELLIER, E., PLATT, M. J., ANDERSEN, G. L., KRAGELOH-MANN, I., DE LA CRUZ, J., CANS, C. & SURVEILLANCE OF CEREBRAL PALSY, N. 2016. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*, 58, 85-92.
69. SENNER, J. E., LOGEMANN, J., ZECKER, S. & GAEBLER-SPIRA, D. 2004. Drooling, saliva production, and swallowing in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 46, 801-6.
70. SQUIRES, N., WILLS, A. & ROWSON, J. 2012. The management of drooling in adults with neurological conditions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 20, 171-6.
71. STEFFEN, A., ORTFELD, S. & SCHONWEILER, R. 2011. [Drooling in neuropaediatric patients]. *Klin Padiatr*, 223, 5-9.
72. STERN, L. M. 1997. Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling. *J Paediatr Child Health*, 33, 52-4.
73. TAHMASSEBI, J. F. & CURZON, M. E. 2003a. The cause of drooling in children with cerebral palsy -- hypersalivation or swallowing defect? *Int J Paediatr Dent*, 13, 106-11.
74. TAHMASSEBI, J. F. & CURZON, M. E. 2003b. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol*, 45, 613-7.
75. THOMAS-STONELL, N. & GREENBERG, J. 1988. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia*, 3, 73-8.
76. TURNER, S., LONGWORTH, A., NUNN, A. J. & CHOONARA, I. 1998. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*, 316, 343-5.
77. UBC GMBH. 2016. *Fachinformation Ulunar® Breezhaler®- Stand: 11/2016* [Online]. Fachinfo-Service - Fachinformationsverzeichnis Deutschland: Rote Liste® Service GmbH. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 19.12.2017].
78. VALERY, L. P. 1976. [Complementary ideas on acupuncture in odonto-stomatology] - Notions complémentaires d'acupuncture en odonto-stomatologie. *Chir Dent Fr*, 46, 63.
79. VAN DE HEYNING, P. H., MARQUET, J. F. & CRETEN, W. L. 1980. Drooling in children with cerebral palsy. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 34, 691-705.
80. VAN DER BURG, J. J., DIDDEN, R., ENGBERS, N., JONGERIUS, P. H. & ROTTEVEEL, J. J. 2009. Self-management treatment of drooling: a case series. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 40, 106-19.
81. VAN DER BURG, J. J., JONGERIUS, P. H., VAN HULST, K., VAN LIMBEEK, J. & ROTTEVEEL, J. J. 2006a. Drooling in children with cerebral palsy: effect of salivary flow reduction on daily life and care. *Dev Med Child Neurol*, 48, 103-7.
82. VAN DER BURG, J. J., JONGERIUS, P. H., VAN LIMBEEK, J., VAN HULST, K. & ROTTEVEEL, J. J. 2006b. Social interaction and self-esteem of children with cerebral palsy after treatment for severe drooling. *Eur J Pediatr*, 165, 37-41.

83. WONG, A. M., CHANG, C. J., CHEN, L. R. & CHEN, M. M. 1997. Laser intraductal photocoagulation of bilateral parotid ducts for reducing drooling of cerebral palsied children: a preliminary report. *J Clin Laser Med Surg*, 15, 65-9.
84. WONG, M. 2002. Traditional Chinese medicine (tongue acupuncture) in children with drooling problems - Author Reply. *Pediatr Neurol*, 27, 78; author reply 78.
85. WONG, V., SUN, J. G. & WONG, W. 2001. Traditional Chinese medicine (tongue acupuncture) in children with drooling problems. *Pediatr Neurol*, 25, 47-54.
86. 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.
87. 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.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sialanar® | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | Sialanar®: bei Bedarf | Sialanar®: 3x/Tag 183 Tage/Jahr (164-201 Tage/Jahr) | Sialanar®: 1 Tag |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| BSC | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | Logopädie/Ergotherapie: Kontinuierlich | Logopädie/Ergotherapie: 4x/Monat in Q1, 2x/Monat in Q2-Q4, gesamt je 27x/Jahr | 1 Tag |
| | | Neuropädiatrische Untersuchung: Bei Bedarf | Neuropädiatrie: 1x pro Quartal, gesamt 4x/Jahr | 1 Tag |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* Q1 = 1. Quartal (Januar - März); Q2 = 2. Quartal (April - Juni); Q3 = 3. Quartal (Juli-September); Q4 = 4. Quartal (Oktober - Dezember)</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Angaben zum Behandlungsmodus von BSC

Wie in Kapitel 3.2.1 erwähnt, kann eine Sialorrhö auf verschiedene Faktoren und Ursachen zurückgeführt werden. Es gibt für die chronische Sialorrhö keinen allgemein verbindlichen Therapiealgorithmus, sondern vielmehr einen individuellen und multidisziplinären Therapieansatz.

Wie in Kapitel 3.2.2 erwähnt, stellt die Funktionelle Dysphagietherapie (FTD) eine logopädische Therapieoption dar. Ist die Sialorrhö durch eine Störung der Fähigkeit des Speichelschluckens (Dysphagie) bedingt, liegt in der Regel auch eine Störung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme vor (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Ziel der FTD ist die Suche nach Strategien für sicheres und effektives Schlucken, dabei lässt sie sich in

die drei Hauptkategorien Restitution, Kompensation und Adaption unterteilen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013, Bartolome und Buchholz, 2010). Therapieprogramme werden auf Grunderkrankung, Bedürfnisse und Schluckpathologie des Patienten abgestimmt. Daher sind „Umfang, Intensität und Auswahl der Behandlungstechniken einer FDT im hohen Maße individuell und werden im Wesentlichen durch die Genese, das Alter und die Kooperationsfähigkeit beeinflusst“ (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland ist die in Kapitel 3.2.2 dargestellte orofaziale Therapie in Anlehnung an Castillo-Morales eine bedeutsame Therapiemaßnahme. Sie beinhaltet Maßnahmen der oralen und fazialen Physiotherapie und wird bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt, um die Mundmotorik günstig zu beeinflussen. Die orofaziale Therapie kann von Ergotherapeuten mit besonderer Qualifikation für das Castillo-Morales Therapiekonzept durchgeführt werden. Des Weiteren gibt es ergotherapeutische Behandlungen zur Verbesserung der Schluckfunktionen wie z.B. sensomotorisch-perzeptive Behandlungen.

Die Behandlungen beim Logopäden und Ergotherapeuten erfolgen kontinuierlich, um auf Dauer Verbesserungen erzielen zu können (Fairhurst und Cockerill, 2011). Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland erfolgt die Behandlung beim Logopäden und Ergotherapeuten ab Therapiebeginn für die ersten drei Monate einmal wöchentlich und ab Monat 4 im zweiwöchentlichen Rhythmus. Es wird angenommen, dass von 52 Wochen im Kalenderjahr 6 Wochen keine Therapie erfolgt aufgrund von Abwesenheit (Feiertage/Ferien/Urlaub). Dies führt im gesamten Kalenderjahr abzüglich der Zeiten der Abwesenheit zu 27 Wochen mit je einer wöchentlichen Behandlungseinheit für Logopädie und Ergotherapie. Der Neuropädiater ist die zentrale Kontaktperson für betroffene Patienten. Er legt unter anderem die richtige Dosis fest und entscheidet unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung über Dosiserhöhung/-senkung. Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland konsultieren Patienten mit Sialorrhö 4-mal im Jahr einen Neuropädiater, d. h. einmal pro Quartal.

Zu bewertendes Arzneimittel: Sialanar®

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, steht neben der spezifischen Behandlung der Sialorrhö und der Therapie der Grundkrankheit die medikamentöse Therapie als symptomatische Behandlungsoption zur Verfügung.

Angaben zum Behandlungsmodus von Sialanar®

Für Sialanar® entspricht die Zielpopulation der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Wie in Abschnitt 3.2.1 erwähnt, kann eine schwere Sialorrhö auf verschiedene Faktoren und Ursachen zurückgeführt werden. Die schwere Sialorrhö betrifft einen kleinen Teil der Bevölkerung und die Symptome können je nach Kind und Jugendlichen wöchentlich, täglich oder stündlich variieren (Blasco, 2002, Fairhurst und Cockerill, 2011). Es fehlen Langzeitsicherheitsdaten zu GP und um Hinweise zur Verwendung von Sialanar® bereitzustellen, stellt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) in Abschnitt 4.2 folgende Hinweise bereit:

„Da keine Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen, wird empfohlen, Sialanar[®] mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).“ (European Medicine Agency (EMA), 2017)

Da es sich bei Sialorrhö nicht um eine kurzfristige Bedingung handelt, stellt das SmPC in Abschnitt 4.4 fest:

„Für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen liegen keine publizierten Daten zur Sicherheit vor. Angesichts der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und der Unsicherheit bezüglich des möglichen Risikos der Karzinogenität sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Wenn eine dauerhafte Behandlung erforderlich ist (z. B. in einer palliativen Situation) oder die Behandlung mit Unterbrechungen wiederholt wird (z. B. in einer nicht-palliativen Situation zur Behandlung einer chronischen Erkrankung), sollten Nutzen und Risiken sorgfältig von Fall zu Fall gegeneinander abgewogen werden. Darüber hinaus ist die Behandlung engmaschig zu überwachen.“ (European Medicine Agency (EMA), 2017)

Zahlreiche Kinder und Jugendliche mit schwerer Sialorrhö müssen kontinuierlich behandelt werden, und unter diesen Umständen sollte das Risiko-Nutzen-Profil in regelmäßigen Abständen (alle 3 Monate) beurteilt werden. In einigen Fällen erfolgt die Behandlung intermittierend, und zwar basierend auf der vom Arzt durchgeführten Nutzen-Risiko-Bewertung. Daher hat Proveca die durchschnittliche Behandlungsdauer auf 6 Monate bzw. 183 Tage (= 6 Monate * 30,4 Tage) geschätzt. Als Unter- bzw. Obergrenze der durchschnittlichen jährlichen Behandlungsdauer werden 6 Monate \pm 10 % angenommen. Damit ergibt sich eine Untergrenze der durchschnittlichen jährlichen Behandlungsdauer von 164 Tagen pro Jahr (= 183 Tage - 10 %). Für die Obergrenze wird die durchschnittliche jährliche Behandlungsdauer von 201 Tagen (= 183 Tage + 10 %) angenommen. Die Indikation für eine medikamentöse Therapie der derzeit nicht-zugelassenen Substanzen richtet sich gemäß deutscher Leitlinie nach dem Verlauf und der zu erwartenden Dauer der Sialorrhö (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sialanar® | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | Sialanar®: bei Bedarf | Sialanar®: 183 Tage (164 - 201 Tage) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| BSC | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | Logopädie/Ergotherapie: Kontinuierlich Neuropädiatrische Untersuchung: Bei Bedarf | Logopädie und Ergotherapie: je 27 Tage Neuropädiatrie: 4 Untersuchungen |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> | | | |

Für die Anzahl der Behandlungstage für BSC wird angenommen, dass die Behandlungen beim Logopäden und Ergotherapeuten kontinuierlich erfolgen, um auf Dauer Verbesserungen erzielen zu können (Fairhurst und Cockerill, 2011). Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland erfolgt die Behandlung beim Logopäden und Ergotherapeuten ab Therapiebeginn für die ersten drei Monate einmal wöchentlich und ab Monat 4 im zweiwöchentlichem Rhythmus. Es wird angenommen, dass von 52 Wochen im Kalenderjahr 6 Wochen keine Therapie erfolgt aufgrund von Abwesenheit (Feiertage / Ferien / Urlaub). Dies führt im gesamten Kalenderjahr abzüglich der Zeiten der Abwesenheit zu 27 Wochen mit je einer wöchentlichen Behandlungseinheit für Logopädie und Ergotherapie. Der Neuropädiater ist die zentrale Kontaktperson für betroffene Patienten. Er legt unter anderem die richtige Dosis fest und entscheidet unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung über Dosiserhöhung/-senkung. Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland konsultieren Patienten mit Sialorrhö 4-mal im Jahr einen Neuropädiater, d. h. einmal pro Quartal.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls

die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sialanar® | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | Sialanar®: 183 Tage (164 - 201 Tage) | Sialanar®: durchschnittliche Dosis (basierend auf Dosierung je Kilogramm Körpergewicht) pro Gabe: 3,96 ml (1,58 mg*) | Sialanar®: 2.174,04 ml (867,42 mg*) (1.948,32 ml - 2.387,88 ml, entspricht 777,36 mg* - 952,74 mg*) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| BSC | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | Logopädie: 27 Tage Ergotherapie: 27 Tage Neuropädiatrie: 4 Untersuchungen | 1 Behandlung a 60 Minuten 1 Behandlung a 60 Minuten 1 Untersuchung | 27 Behandlungen a 60 Minuten 27 Behandlungen a 60 Minuten 4 Untersuchungen |
| * Glycopyrroniumbromid | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

In der Fachinformation von Sialanar® heißt es in den Abschnitten 4.2 und 4.4. hinsichtlich Behandlungsdauer, „nach der Dosistitutionsphase sollte die Sialorrhö des Kindes zusammen mit der Pflegeperson in Zeitabständen von höchstens 3 Monaten kontrolliert werden, um im Lauf der Zeit auftretende Änderungen hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit zu beurteilen und die Dosis entsprechend anzupassen.“ (European Medicine Agency (EMA), 2017)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Der Umfang der logopädischen und oralfazialen Therapiemaßnahmen ist patientenindividuell sehr unterschiedlich, da „Intensität und Auswahl der Behandlungstechniken im hohen Maße individuell sind und im Wesentlichen durch die Genese, das Alter und die Kooperationsfähigkeit beeinflusst werden“ (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Die orofaziale Therapie in Anlehnung an Castillo-Morales beinhaltet Maßnahmen der oralen und fazialen Physiotherapie. Es handelt sich hierbei um konservative Behandlungsverfahren, deren Verbrauch sich in der Anzahl der Anwendungen widerspiegelt. Für die Anzahl der Behandlungstage für BSC wird angenommen, dass die Behandlungen beim Logopäden und Ergotherapeuten kontinuierlich erfolgen, um auf Dauer Verbesserungen erzielen zu können (Fairhurst und Cockerill, 2011).

Demnach wird für die Anzahl der Behandlungstage für BSC angenommen, dass die Behandlungen beim Logopäden und Ergotherapeuten kontinuierlich erfolgen, um auf Dauer Verbesserungen erzielen zu können (Fairhurst und Cockerill, 2011). Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland erfolgt die Behandlung beim Logopäden und Ergotherapeuten ab Therapiebeginn für die ersten drei Monate einmal wöchentlich und ab Monat 4 im zweiwöchentlichen Rhythmus. Es wird angenommen, dass von 52 Wochen im Kalenderjahr 6 Wochen keine Therapie erfolgt aufgrund von Abwesenheit (Feiertage/Ferien/Urlaub). Dies führt im gesamten Kalenderjahr abzüglich der Zeiten der Abwesenheit zu 27 Wochen mit je einer wöchentlichen Behandlungseinheit für Logopädie und Ergotherapie. Der Neuropädiater ist die zentrale Kontaktperson für betroffene Patienten. Er legt unter anderem die richtige Dosis fest und entscheidet unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung über Dosiserhöhung/-senkung. Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland konsultieren Patienten mit Sialorrhö 4 - mal im Jahr einen Neuropädiater, d. h. einmal pro Quartal.

Zu bewertendes Arzneimittel: Sialanar®***Jahresdurchschnittsverbrauch von Sialanar®***

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Sialanar® hängt von der Anzahl an verabreichten Dosen / der Therapiedauer, der Definition des „Durchschnittspatienten“ und der damit einhergehenden verbrauchten Menge in mg ab.

In Abschnitt 3.1.1 wurde eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 6 Monaten bzw. 183 Therapietagen für Sialanar® festgelegt (Unter- und Obergrenze beträgt 164 - 201 Therapietage). Die Verabreichung erfolgt dabei 3-mal täglich (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß dem für dieses Medikament verwendeten Verbrauchsmaß

Im Rahmen dieses Dossiers wird das Verbrauchsmaß Dosierung je Kilogramm Körpergewicht für Sialanar[®] verwendet.

Laut Fachinformation richtet sich das Dosierungsschema und damit der Verbrauch von Sialanar[®] nach dem Gewicht des Kindes. Eine Dosistitration soll fortgesetzt werden, bis patientenindividuell die Wirksamkeit und Nebenwirkungen eine Balance erreicht haben. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen beurteilen zu können, bis eine akzeptable Erhaltungsdosis gefunden wurde. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis pro Gabe beträgt 6 ml (äquivalent zu 2,4 mg Glycopyrroniumbromid) (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Die Berechnung der Durchschnittsdosis (Tabelle 3-16) erfolgte in drei Stufen: Zunächst wurde das Körpergewicht je Altersgruppe, darauf aufbauend die entsprechende Dosierung sowie in einem letzten Schritt eine Durchschnittsdosis über alle Altersgruppen hinweg ermittelt.

1. Stufe: Ermittlung des Körpergewichts pro Altersgruppe:

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. Bei dem GMFCS handelt es sich um ein standardisiertes, gut validiertes und reliables System zur Klassifizierung der motorischen Beeinträchtigung auf einer 5-Punkte Ordinalskala von Patienten mit Zerebralparese (Palisano et al., 2000). Die GMFCS-Klassifikation ermöglicht eine relativ einfache Beschreibung des Schweregrades (Döderlein, 2015).
2. Unter der Annahme, dass 55 % der Population männlich sind (Johnson, 2002), wurde das Körpergewicht für jede Altersgruppe und Stufe des GMFCS gewichtet.
3. Eine Registerstudie hat die Verteilung von Kindern mit Zerebralparese hinsichtlich der fünf Stufen der GMFCS-Klassifikation berichtet (Reid et al., 2012). Dies war Grundlage für den nächsten Schritt.
4. Der Durchschnittswert für das Körpergewicht jeder Altersgruppe wurde durch Multiplikation der (in Schritt 2) gewichteten Körpergewichte mit der (in Schritt 3) Verteilung hinsichtlich der GMFCS-Klassifikation errechnet.

2. Stufe: Ermittlung der Gesamtdosen pro Altersgruppe:

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

2. Anschließend wurde für jede Dosisstufe und Altersgruppe die adäquate Dosis anhand der Dosierungstabelle sowie den (zuvor in Schritt 4 ermittelten) durchschnittlichen Körpergewichten ermittelt.
 3. Mier et al. (2000) und Zeller et al. (2012a) berichten die Verteilung hinsichtlich der verschiedenen Dosisstufen.
 4. Die (mit den Dosisstufen gewichteten) Gesamtdosen pro Altersgruppe wurden durch Multiplikation der (in Schritt 6) Einzeldosen mit der Verteilung der verschiedenen Dosisstufen (Schritt 7) errechnet.
 5. Es wird eine Gleichverteilung zwischen den Altersgruppen angenommen.
 6. Die Gesamtdosen (aus Schritt 8) wurden mit der Verteilung der Altersgruppen gewichtet.
3. Stufe: Ermittlung der Durchschnittsdosis über alle Altersgruppen hinweg:
1. Aus der Summe der gewichteten Gesamtdosen (Schritt 10) errechnet sich eine Durchschnittsdosis über alle Altersgruppen hinweg, die 3,96 ml pro Gabe beträgt (entsprechend 1,58 mg Glycopyrroniumbromid).

Tabelle 3-16: Vorgehensweise zur Ermittlung der Durchschnittsdosis

| Rechenschritt | Vorgehensweise | Referenz |
|---|---|--|
| Ermittlung des Körpergewichts pro Altersgruppe | | |
| 1 | Ermittlung des geschlechtsspezifischen Körpergewichts von Kindern mit Zerebralparese je Altersgruppe und Stufe des GMFCS | (Brooks et al., 2011) |
| 2 | Gewichtung des Körpergewichts nach Altersgruppe und Stufe des GMFCS unter der Annahme, dass 55 % der Population männlich ist | (Johnson, 2002) |
| 3 | Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts je Altersgruppe unter Zuhilfenahme der Verteilung von Kindern mit Zerebralparese hinsichtlich der Stufen des GMFCS | (Reid et al., 2012) |
| Ermittlung der Gesamtdosen je Altersgruppe | | |
| 4 | Ermittlung der Einzeldosis je Altersgruppe und Dosisstufe anhand Dosierungstabelle sowie durchschnittlichen Körpergewichten je Altersgruppe (Schritt 3) | (European Medicine Agency (EMA), 2017) |
| 5 | Ermittlung der Gesamtdosis je Altersgruppe unter Zuhilfenahme der Verteilung der verschiedenen Dosisstufen | (Mier et al. (2000) und Zeller et al. (2012a)) |
| 6 | Gewichtung der Gesamtdosen nach Altersgruppe | |
| Ermittlung der Durchschnittsdosis über alle Altersgruppen hinweg | | |
| 10 | Ermittlung der Durchschnittsdosis über alle Altersgruppen hinweg | |

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 ml x 3; äquivalent zu 4,75 mg Glycopyrroniumbromid) und somit zu einem durchschnittlichen gewichtsadjustierten Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.174,04 ml (= 11,88 ml * 183) (äquivalent zu 867,42 mg Glycopyrroniumbromid). Für Angaben zur Spanne (wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt) beträgt die Untergrenze des durchschnittlichen, gewichtsadjustierten Jahresdurchschnittsverbrauchs 1.948,32 ml (= 11,88 ml * 164) (äquivalent zu 777,36 mg Glycopyrroniumbromid) und die Obergrenze des durchschnittlichen, gewichtsadjustierten Jahresdurchschnittsverbrauchs 2.387,88 ml (= 11,88 ml * 201) (äquivalent zu 952,74 mg Glycopyrroniumbromid).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Sialanar® | Sialanar®: Sialanar®, 250 ml, Lösung zum Einnehmen, HAP: 491,00 € | Sialanar®: 595,62 [1,77 _a ; 34,37 _b] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| BSC | 1 Behandlungseinheit bei Logopäden a 60 Minuten | 51,04 |
| | 1 Behandlungseinheit bei Ergotherapeut a 60 Minuten | 37,61 |
| | Neuropädiatrische Untersuchung | 43,20 |
| a) Pflichtrabatt der Apotheke b) Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die aktuellen Kosten für Logopädie, Ergotherapie und Neuropädiatrie unterscheiden sich je nach Ort der Leistungserbringung.

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland erfolgt die Behandlung von Patienten mit Zerebralparese und schwerer Sialorrhö regelhaft im ambulanten Versorgungsbereich und hier insbesondere in sog. Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ). Dessen Vergütung ist länderabhängig verschieden und wird in individuellen Budgetverhandlungen oder landesweit festgelegt. Falls keine Einzelleistungsvergütung vereinbart ist, werden alle Leistungen mit einer Fallpauschale abgegolten. Exemplarisch wird hierfür die Fallpauschale des SPZ am Evangelischen Krankenhaus Bielefeld herangezogen, die im Jahr 2015 pro Quartal pro Behandlungsfall bei 249,27 € liegt (Bundessozialgericht, 2015). Damit können, müssen aber nicht alle Leistungen eines SPZ (wie bspw. Logopädie, Ergotherapie, Neuropädiatrie) abgegolten sein, da es regionale Unterschiede gibt und weitere Faktoren eine Rolle bei der Vergütung spielen, wie bspw. ob die Therapeuten für regelmäßige Therapien oder ausschließlich für die Diagnostik vorgehalten werden. Aus der Fallpauschale pro Behandlungsfall pro Quartal von 249,27 € ergeben sich jährliche Behandlungskosten pro Patient für BSC in Höhe von 997,08 €. Dieser Wert wird als Untergrenze der Kosten für BSC verwendet.

Da die Logopädie und Ergotherapie ihre Leistungen nicht zwingend unter dem Dach eines SPZ erbringt, ist es auch erforderlich, die Kosten aus der ambulanten Perspektive zu betrachten. Hierfür wurden die aktuellen Kosten für logopädische und ergotherapeutische Behandlungen in den Preisvereinbarungen und Vergütungslisten bei Heilmitteln des Verbands der Ersatzkassen (vdek) sowie im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) recherchiert (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017b, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2014, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017r). Der Bundesdurchschnitt für Leistungen der Logopädie und Ergotherapie ergibt sich aus den veröffentlichten Angaben des vdek in Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19 (Stand 01.10.2017 und 01.01.2017). Für die Operationalisierung der Kosten für Logopädie werden folgende Heilmittelpositionen herangezogen (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2014):

- **X3010:** Stimm-, sprech- und sprachtherapeutische Erstbefundung (Bundesdurchschnittliche Kosten von 75,25 €, nur einmal je Behandlungsfall abrechenbar; die Kosten variieren wie in Tabelle 3-18 dargestellt je nach Bundesland),
- **X3104:** Einzelbehandlung der Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie mit der Dauer von 60 Minuten (Bundesdurchschnittliche Kosten von 51,04 €; die Kosten variieren wie in Tabelle 3-18 dargestellt je nach Bundesland)

Tabelle 3-18: Kosten für Leistungen der Logopädie je Bundesland gemäß Preisvereinbarungen und Vergütungslisten bei Heilmitteln

| Bundesland | Kosten der Heilmittelposition X3010 (einmalig je Behandlungsfall) ^{a,b} in Euro | Kosten der Heilmittelposition X3104 ^a in Euro | Stand | Referenz |
|--|--|--|-------------------|---|
| Bayern | 78,93 | 52,10 | 01.10.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017c) |
| Baden-Württemberg, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein | 75,00 | 51,58 | 01.10.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017q, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017d, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017f, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017g, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017h, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017j, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017k, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017l, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017o) |
| Brandenburg | 75,00 | 49,41 | 01.10.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017e) |
| Mecklenburg-Vorpommern | 75,00 | 49,97 | 01.10.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017i) |
| Sachsen | 75,00 | 50,08 | 01.10.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017m) |
| Sachsen-Anhalt, Thüringen | 75,00 | 49,67 | 01.10.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017n, Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017p) |
| Durchschnittliche Kosten pro Behandlungseinheit (gewichtet nach Anzahl Bundesland) | 75,25^b | 51,04 | 01.10.2017 | |
| ^a Die Vergütung von Heilmittelleistungen richtet sich nach den jeweils zwischen den Berufsverbänden und dem Verband der Ersatzkassen (vdek) bzw. der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau | | | | |

(SVLFG) vereinbarten Vergütungslisten. Diese sind ab 01.10.2017 gültig. Für die Ermittlung des Bundesdurchschnitts wird die Vereinbarung des vdek mit dem Deutschen Bundesverband der Atem-, Sprech- und Stimmlehrer / innen e.V. (dba), dem Deutschen Bundesverband für Logopädie e.V. (dbl) sowie dem Deutschen Bundesverband der akademischen Sprachtherapeuten e.V. (dbs) herangezogen. (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2014)

^b X3010 ist nur einmalig je Behandlungsfall berechnungsfähig. Gemäß § 21 Abs.1 Bundesmantelvertrag - Ärzte bezieht sich ein Behandlungsfall auf die Zeitperiode eines Kalendervierteljahres (Quartal) (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017a), d. h. X3010 ist pro Kalenderjahr nur 4 - mal berechnungsfähig.

Für eine logopädische Behandlungseinheit mit der Dauer von 60 Minuten ergeben sich pro Behandlungseinheit durchschnittliche Kosten von 51,04 € zusätzlich der einmalig pro Quartal abrechenbaren Heilmittelposition X3010 in Höhe von 75,25 €. Daraus ergeben sich Therapiekosten pro Patient und Jahr für Logopädie in Höhe von 1.679,16 € (= (75,25 € x 4) + (51,04 € x 27)). Patienten erhalten dafür in der Regel eine Verordnung über 10 Einheiten beim Neuropädiater.

Die oralfaziale Therapie in Anlehnung an Castillo-Morales sowie weitere schluckstörungen-relevante sensomotorisch-perzeptive Behandlungen können von anerkannten Ergotherapeuten als Heilmittel-Behandlung auf neurophysiologischer Grundlage nach ärztlicher Verordnung mit den gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden (Kindernetzwerk e.V., 2017). Für die Operationalisierung der Kosten für Ergotherapie wird gemäß dem Vertrag zwischen dem Deutschen Verband der Ergotherapeuten (DVE) und der vdek folgende Heilmittelposition herangezogen (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017r).

- **54103:** Sensomotorisch-perzeptive Einzelbehandlung mit einer Regeltherapiezeit von 45-60 Minuten (Bundesdurchschnittliche Kosten von 37,61 €; die Kosten variieren wie in Tabelle 3-19 dargestellt je nach Bundesland)

Tabelle 3-19: Kosten für Leistung der Ergotherapie je Bundesland gemäß Preisvereinbarungen und Vergütungslisten bei Heilmitteln

| Bundesland | Kosten der Heilmittelposition 54103 in Euro ^a | Stand | Referenz |
|---|--|------------|---|
| Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein | 38,12 | 01.01.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017a) |
| Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen | 36,49 | 01.01.2017 | (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017b) |
| Durchschnittliche Kosten pro Behandlungseinheit (gewichtet nach Anzahl Bundesland) | 37,61 | 01.01.2017 | |

^a Die Vergütung von Heilmittleistungen richtet sich nach den jeweils zwischen den Berufsverbänden und dem vdek bzw. der SVLFG vereinbarten Vergütungslisten (Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V., 2017r). Diese sind ab 01.10.2017 gültig. Für die Ermittlung des Bundesdurchschnitts wird die Vereinbarung des vdek mit dem Deutschen Verband Ergotherapeuten e.V. (DVE) herangezogen.

Für eine ergotherapeutische Behandlungseinheit mit der Dauer von 60 Minuten ergeben sich durchschnittliche Kosten von 37,61 €. Die ergotherapeutischen Einzelbehandlungen, die 27 - mal im Jahr durchgeführt werden, ergeben Therapiekosten pro Patient und Jahr für Ergotherapie in Höhe von 1.015,47 € (= 37,61 € x 27).

Für eine neuropädiatrische Untersuchung werden folgende Gebührenordnungspositionen (GOP) des EBM-Katalogs herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017b):

- **04430:** Neuropädiatrisches Gespräch, Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (Einzelbehandlung) mit 90 Punkten entsprechend 9,48 €,
- **04431:** Ausführliche neurologisch-motoskopische Untersuchung mit 87 Punkten entsprechend 9,16 €,
- **04433:** Zusatzpauschale für die Koordination der neuropädiatrischen Betreuung mit 299 Punkten entsprechend 31,48 €,
- **04355:** Sozialpädiatrisch orientierte eingehende Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (nur bei bestimmten Erkrankungen berechnungsfähig wie bspw. der infantilen Zerebralparese G80) mit 145 Punkten entsprechend 15,27 €,

sowie

- **04356:** Zuschlag im Zusammenhang mit der GOP 04355 für die weiterführende sozialpädiatrisch orientierte Versorgung (nur bei bestimmten Erkrankungen berechnungsfähig wie bspw. der infantilen Zerebralparese G80) mit 195 Punkten entsprechend 20,53 € (höchstens 3-mal im Krankheitsfall).

Dies ergibt durchschnittliche Kosten pro Behandlung beim Neuropädiater in Höhe von 43,20 € und jährliche Kosten in Höhe von 172,79 € (= (9,48 € + 9,16 € + 31,48 €) + 15,27 € x 4 + 20,53 € x 3)¹.

¹ Es werden folgende Annahmen getroffen: Die GOP 04430, 04431 und 04433 sind nur für die erste Behandlung zu Therapiebeginn berechnungsfähig. Für alle Folgebehandlungen sind ausschließlich die sozialpädiatrischen GOP berechnungsfähig. Die GOP 04355 ist bei jeder Behandlung berechnungsfähig, die GOP 04356 dagegen nur 3 - mal pro Jahr.

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels: Sialanar®

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels sind die noch zu veröffentlichenden Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2017).

Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (Bundesgesetzblatt (BGBl.) I S. 2147), zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert, zusammen (Bundesministerium für Wirtschaft (BmW), 2017). Der Herstellerabgabepreis (HAP) beträgt zur Markteinführung 491,00 € für eine Glasflasche mit dem Inhalt von 250 ml mit der Wirkstärke von 400 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid pro ml (entsprechend 320 Mikrogramm Glycopyrronium pro ml). Zum HAP hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag (3,15 € vom HAP bis auf maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,70 €), der Apothekenzuschlag (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,35 € sowie Notdienstzuschlag von 0,16 €), sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %. Der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP brutto) für eine Glasflasche beträgt 631,76 €. Aus GKV-Perspektive wurden Apothekenabschlag (gemäß § 130 SGB V) und Herstellerrabatt (gemäß § 130a SGB V) berücksichtigt und vom AVP brutto abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Pflichtrabatt des pU nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % bei nicht festbetragsgebundenen Arzneimitteln auf den HAP ohne Umsatzsteuer).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 595,62 € (= 631,76 € - 1,77 € - 34,37 €).

Wird unter den Voraussetzungen von § 24b Abs.1 Satz 3 AMG für ein Anwendungsgebiet der Unterlagenschutz von 8 plus 2 Jahren für ein weiteres Jahr verlängert, ist ein für dieses Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel abschlagsbefreit. Da aufgrund der PUMA-Zulassung von Sialanar® Unterlagenschutz besteht, kommt der Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b Satz 1 SGB V hiermit nicht zum Tragen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sialanar® | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | - | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| BSC | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | - | - | - |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland gibt es keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Anwendung von Sialanar®.

Wie bereits in Kapitel 3.2.1 erwähnt, gibt es für Sialorrhö keinen allgemein verbindlichen Therapiealgorithmus, sondern vielmehr einen multidisziplinären Therapieansatz.

Der Neuropädiater ist die zentrale Kontaktperson für betroffene Patienten. Er legt unter anderem die richtige Dosis fest und entscheidet unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung über Dosiserhöhung/-senkung. Der Patient sollte gemäß Fachinformation in regelmäßigen Abständen, mindestens alle 3 Monate untersucht werden, um zu prüfen, ob Sialanar[®] noch die richtige Behandlung darstellt (European Medicine Agency (EMA), 2017). Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland konsultieren Eltern von Kindern mit Sialorrhö alle 3 Monate den Neuropädiater, sodass das laut Fachinformation erforderliche Intervall von 3 Monaten zur Überprüfung der Behandlung gewährleistet ist.

Gemäß der Fachinformation von Sialanar[®] ist zudem eine regelmäßige zahnärztliche Untersuchung erforderlich, um dem erhöhten Risiko für Erkrankungen der Mundhöhle Rechnung zu tragen (European Medicine Agency (EMA), 2017). Neben dem täglichen Putzen der Zähne ist eine regelmäßige Untersuchung beim Zahnarzt nötig. Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland ist dies bereits mit der routinemäßig stattfindenden, zweimaligen Konsultation des Zahnarztes pro Jahr abgedeckt. Somit wird dem Risiko für Erkrankungen der Mundhöhle und des Zahnfleisches, das durch verminderten Speichelfluss aufgrund der Einnahme von Sialanar[®] entsteht, Rechnung getragen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|------------------------------------|
| - | - |

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|--|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sialanar® | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | - | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| BSC | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | - | - | - |

Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sialanar® | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | 4.764,97 - 5.956,21 | 13.132.257,32 - 18.648.893,51 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| BSC | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | 997,08 - 2.867,42 | 2.747.952,48 - 8.977.892,02 |
| <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt basieren auf der theoretisch möglichen Zahl der GKV-Patienten (2.937), die mit Sialanar® behandelt werden können. Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich ambulant behandelten Patienten (440) sind in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.</p> | | | |

Die Jahrestherapiekosten für die GKV werden von Proveca für die ersten 12 Monate nach Markteinführung dargestellt. Ausgehend von der Markteinführung am 01.04.2018 wird demnach der Zeitraum zwischen April 2018 und März 2019 betrachtet. Dabei werden die in Tabelle 3-9 (siehe Abschnitt 3.2.3) dargestellten Patienten für das erste Jahr nach Zulassung zu 9 / 12 in 2018 und 3 / 12 in 2019 berücksichtigt. Ausgehend von einer monatlichen Gleichverteilung der dargestellten Zielpopulation in den Jahren 2018 und 2019 geht Proveca davon aus, dass die GKV-Zielpopulation im betrachteten Zeitraum 2.936 (= $2.937 * 9 / 12 + 2.934 * 3 / 12$) Patienten (Spanne: 2.755 (= $2.756 * 9 / 12 + 2.753 * 3 / 12$) - 3.131 (= $3.132 * 9 / 12 + 3.128 * 3 / 12$) Patienten) beträgt.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von BSC:

Die Jahrestherapiekosten von BSC variieren je nach Ort der Leistungserbringung, die im SPZ oder im niedergelassenen Bereich stattfinden kann. Daher wird für die Jahrestherapiekosten von BSC eine Spanne angegeben. Aus der Fallpauschale pro Behandlungsfall pro Quartal von 249,27 € ergibt sich die Untergrenze für jährliche Behandlungskosten pro Patient für BSC in Höhe von 997,08 €. Für den niedergelassenen Bereich setzen sich die Kosten für Logopädie aus Erstbefundung und Einzelbehandlungen zusammen, die 27-mal im Jahr durchgeführt werden. Dies führt zu Therapiekosten pro Patient und Jahr für Logopädie in Höhe von 1.679,16 € (= $(75,25 € \times 4) + (51,04 € \times 27)$). Patienten erhalten dafür in der Regel eine Verordnung über 10 Einheiten beim Neuropädiater. Die ergotherapeutischen Einzelbehandlungen gemäß dem

Castillo-Morales Therapiekonzept, die 27-mal im Jahr durchgeführt werden, ergeben Therapiekosten pro Patient und Jahr in Höhe von 1.015,47 € (= 37,61 € x 27). Für die Behandlung beim Neuropädiater fallen jährliche Kosten von 172,79 € an. Dies führt zu einer Obergrenze der Jahrestherapiekosten für BSC pro Patient in Höhe von 2.867,42 € (= 1.679,16 € + 1.015,47 € + 172,79 €). Die Spanne für die Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient für die ZVT beträgt somit 997,08 € - 2.867,42 € (siehe Tabelle 3-23). Bei einer Zielpopulation im ersten Jahr von 2.936 Patienten und einer Spanne von 2.756 - 3.131 Patienten ergibt sich daraus eine Spanne für die Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 2.747.952,48 € (= 997,08 € x 2.756) - 8.977.892,02 € (= 2.867,42 € x 3.131).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Sialanar®:

Bei einer durchschnittlichen jährlichen Behandlungsdauer von 183 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die jährliche, gewichtsadjustierte Gesamtdosis Glycopyrroniumbromid für eine Therapie auf 2.174,04 ml (siehe Abschnitt 3.3.2). Die gewichtsadjustierten Kosten (siehe Abschnitt 3.3.2) für die GKV betragen pro Glasflasche (250 ml, entsprechend der Wirkstärke von 400 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid pro ml, entsprechend 320 Mikrogramm Glycopyrronium pro ml) 595,62 € und pro ml 2,38 €. Daraus ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 5.360,59 € (= 595,62 € x 9) für Sialanar®.

Gemäß Abschnitt 3.3.2 ergeben sich als Untergrenze (bei einer durchschnittlichen jährlichen Behandlungsdauer von 164 Tagen und einer jährlichen, gewichtsadjustierten Gesamtdosis Glycopyrroniumbromid von 1.948,32 ml) Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 4.764,97 € (= 595,62 € x 8) für Sialanar®. Gemäß Abschnitt 3.3.2 ergeben sich als Obergrenze (bei einer durchschnittlichen jährlichen Behandlungsdauer von 201 Tagen und einer jährlichen, gewichtsadjustierten Gesamtdosis Glycopyrroniumbromid von 2.387,88 ml) Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 5.956,21 € (= 595,62 € x 10) für Sialanar®. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen keine Kosten an.

Die Spanne für die Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient beläuft sich somit für Sialanar® auf 4.764,97 - 5.956,21 € (siehe Tabelle 3-23). Bei einer Spanne der Zielpopulation im ersten Jahr von 2.756 - 3.131 Patienten ergibt sich daraus eine Spanne für die Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 13.132.257,32 € (= 4.764,97 € x 2.756) - 18.648.893,51 € (= 5.956,21 € x 3.131).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patienten zu erwarten sind.

tengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Herleitung der Versorgungsanteile

Die relevante Zielpopulation für die Jahre 2018 bis 2023 für eine Therapie mit Sialanar® wird in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Die Versorgungsanteile werden ebenfalls für die ersten 12 Monate nach Markteinführung betrachtet (siehe Abschnitt 3.2.4 für die Herleitung der Zielpopulation).

Behandlungsanteile mit Sialanar®

Für die ersten 12 Monate nach Markteinführung geht Proveca davon aus, dass 50 % der Kinder mit Zerebralparese und einer schweren Form der Sialorrhö grundsätzlich eine Behandlung erhalten, davon erhalten 30 % Sialanar®. Auf Basis der angenommenen Behandlungsanteile für den betrachteten Zeitraum werden demnach 440 (= $2.936 \times 0,5 \times 0,3$) Patienten (Spanne: 413 (= $2.755 \times 50 \% \times 30 \%$) bis 470 (= $3.131 \times 50 \% \times 30 \%$) Patienten) eine Therapie mit Sialanar® erhalten.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Sialanar® für eine Therapie von schwangeren oder stillenden Patientinnen sowie bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen kontraindiziert: Glaukom, Harnverhalt, Darmverschluss, Colitis ulcerosa, paralytischer Darmverschluss, Pylorusstenose, Myastenia gravis in Vorgeschichte, schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz. Eine Kontraindikation liegt auch vor bei gleichzeitiger Behandlung mit Kaliumchlorid in festen, oralen Darreichungsformen oder mit Anticholinergika (European Medicine Agency (EMA), 2017). Aufgrund der Patientenpopulation von 3 - 17 Jahre ist davon auszugehen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Sialanar® erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Sialanar® nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Patientenpräferenzen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es wird auf die Angaben in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Zeller et al. (2012a), die Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie von Mier et al. (2000) sowie die 24-wöchige, offene Studie von Zeller et al. (2012b) zurückgegriffen. Die Studie abgebrochen aufgrund UE haben 5,0 % der Patienten des GP-Arms in Zeller et al. (2012a), 19,44 % der Patienten des GP-Arms in Mier et al. (2000) sowie 10,22 % der Patienten des GP-Arms in Zeller et al. (2012b). Als Rate der Therapieabbrüche wird der gewichtete Durchschnitt aus den drei genannten Studien von 11,52 % herangezogen. Dies entspricht 51 Patienten (Spanne: 48 - 54

Patienten), die zur Ermittlung des Versorgungsanteils von Sialanar[®] an der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-24 berücksichtigt werden müssen.

Aufteilung ambulant/stationär

Für die Aufteilung der Patienten in ambulant und stationär behandelte Patienten kann man gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland davon ausgehen, dass 95 % aller Patienten im ambulanten Versorgungsbereich und 5 % im stationären Versorgungsbereich behandelt werden (Tabelle 3-24). Klinische Experten aus Deutschland gehen aufgrund der oralen Formulierung von Sialanar[®] und der Art der Erkrankung von einer regelhaften ambulanten Therapie von Patienten aus.

Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Sialanar[®], Prognose für die ersten 12 Monate nach Markteinführung

| Versorgungsanteile | Anzahl der Patienten¹ |
|--|---|
| Zielpopulation GKV | 2.936 (2.755 - 3.131) |
| Grundsätzlicher Behandlungsanteil mit jeglicher Medikation (50 %), davon Behandlungsanteil mit Sialanar [®] (30 %) | 440 (413 - 470) |
| Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (11,52 %) | 51 (48 - 54) |
| Versorgungsanteil Sialanar[®] an Zielpopulation | 389 (365- 416) (= 13,26 % der GKV-Zielpopulation) |
| davon ambulant (95 %) | 370 (347 - 395) |
| Davon stationär (5 %) | 19 (18 - 21) |
| Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen. | |
| 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. Die Berechnung der Zielpopulation GKV bezieht sich auf die ersten 12 Monate (04 / 2018 - 03 / 2019) wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt. | |

Entwicklung der Versorgungsanteile bis 2023

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland, geht Proveca davon aus, dass die maximalen Behandlungsanteile für Sialanar[®] in Jahr 5 nach Markteinführung erreicht werden (50 % der Zielpopulation). Bei der Abschätzung der Behandlungsanteile bezieht sich Proveca auf die Einschätzung von klinischen Experten in Deutschland.

Ausgehend von der Markteinführung am 01.04.2018 wird demnach der Zeitraum zwischen April 2022 und März 2023 betrachtet. Dabei werden die in Tabelle 3-11 dargestellten Patienten

für das fünfte Jahr nach Zulassung zu 9 / 12 in 2022 und 3 / 12 in 2023 berücksichtigt. Ausgehend von einer monatlichen Gleichverteilung der dargestellten Zielpopulation in den Jahren 2022 und 2023 geht Proveca davon aus, dass die GKV-Zielpopulation im betrachteten Zeitraum 2.941 (= $2.939 \cdot 9 / 12 + 2.946 \cdot 3 / 12$) Patienten (Spanne: 2.760 (= $2.758 \cdot 9 / 12 + 2.765 \cdot 3 / 12$) - 3.136 (= $3.134 \cdot 9 / 12 + 3.142 \cdot 3 / 12$) Patienten) beträgt. Proveca nimmt an, dass von der GKV-Zielpopulation in Jahr 5 nach Markteinführung (2.941) grundsätzlich 50 % (1.470) eine Medikation verschrieben bekommen. Unter der weiteren Annahme, dass von diesen 1.470 Patienten in Jahr 5 wiederum 50 % Sialanar[®] erhalten, führt dies zu einer geschätzten Anzahl von 735 Patienten für eine Behandlung mit Sialanar[®] in Deutschland in Jahr 5 nach Markteinführung.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile für die ersten 12 Monate nach Markteinführung

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sialanar [®] | Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen | 4.764,97 - 5.956,21 | 1.739.214,05 - 2.477.783,36 |

Wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt, betragen die Kosten für eine Therapie mit Sialanar[®] 4.764,97 € - 5.956,21 €. Bei einer Gesamtpatientenpopulation im ersten Jahr nach Markteinführung von 389 (Spanne: 365- 416) ambulant und stationär behandelten Patienten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile von Sialanar[®] ergibt sich daraus eine Spanne für die Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 1.739.214,05 € (= $4.764,97 \text{ €} \times 365$) - 2.477.783,36€ (= $5.956,21 \text{ €} \times 416$) (Tabelle 3-25).

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt fallen geringer aus als die Werte, welche in Abschnitt 3.3.5 (Angaben zu den Jahrestherapiekosten) dargestellt wurden. Dies liegt daran, dass die Anzahl der ambulant und stationär behandelten Patienten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile geringer ausfällt als die potentielle Patientenpopulation.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlung einer Sialorrhö richtet sich wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt zunächst nach der Ursache, d. h. die entsprechende Grundkrankheit oder verstärkende Faktoren müssen behandelt werden. Die Ausprägungen einer Sialorrhö sind individuell je Kind und Jugendlichen sehr unterschiedlich und somit können auch die Maßnahmen zu BSC patientenindividuell sehr verschieden sein. Es wird keine Änderung der momentanen Versorgungssituation für BSC angenommen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Behandlungsdauer von Sialanar[®] basieren auf unternehmenseigenen Angaben. Die Angabe zur Häufigkeit der täglichen Verabreichung von Sialanar[®] wurde der Fachinformation entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017). Die Angaben zur Behandlungsdauer von BSC wurden anhand klinischer Expertenmeinung aus Deutschland validiert.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs basiert auf einer Ermittlung der Durchschnittsdosis (basierend auf Dosierung je Kilogramm Körpergewicht), die in drei Rechenschritten unter Berücksichtigung von Brooks et al. (2011), Johnson (2002), Reid et al. (2012), Mier et al. (2000) und Zeller et al. (2012a) ermittelt wurde. Die Dosierungstabelle für die Dosistitrationphase für Kinder und Jugendliche für die verschiedenen Gewichtsbereiche wurde der Fachinformation entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels sind die noch zu veröffentlichenden Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2017). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (Sozialgesetzbuch V, 2017). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der IFA-Datenbank einzutragende Wert zu Grunde gelegt (1,77 €).

Kosten für BSC wurden sowohl anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2017 monetär quantifiziert als auch anhand einer veröffentlichten Fallpauschale eines SPZ (Bundessozialgericht, 2015, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017b). Des Weiteren wurden für den niedergelassenen Bereich die Preisvereinbarungen und Vergütungslisten bei Heilmitteln des vdek für logopädische und ergotherapeutische Behandlungen herangezogen.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Der durchschnittliche, gewichtsadjustierte Jahresdurchschnittsverbrauch basiert auf nicht gerundeten Zahlen. Die Anzahl an verbrauchten Glasflaschen von Sialanar[®] wurde aufgerundet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils mit Sialanar wurden unternehmensinterne Angaben herangezogen und anhand klinischer Expertenmeinung aus Deutschland validiert.

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu Sialanar[®] entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Die Angaben zur Aufteilung ambulant/stationär wurden mittels klinischer Expertenmeinung aus Deutschland validiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. BARTOLOME, G. & BUCHHOLZ, D. 2010. *Schluckstörungen Diagnostik und Rehabilitation*, München, Elsevier Urban & Fischer.
2. BLASCO, P. A. 2002. Management of drooling: 10 years after the Consortium on Drooling, 1990. *Dev Med Child Neurol*, 44, 778-81.
3. 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.
4. BUNDESMINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT (BMW). 2017. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist* [Online]. Available: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf> [Accessed 09.11.2017].
5. BUNDESSOZIALGERICHT 2015. Urt. v. 13.05.2015, Az.: B 6 KA 20/14 R: Höhe der Vergütung für Leistungen eines Sozialpädiatrischen Zentrums; Orientierung am Grundsatz der Beitragssatzstabilität; Geltung der Grundsätze für die Festsetzung der Vergütung von Pflegeheimen.
6. 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].
7. DÖDERLEIN, L. 2015. *Infantile Zerebralparese - Diagnostik, konservative und operative Therapie*, Berlin Heidelberg, Springer.
8. 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].
9. FAIRHURST, C. B. & COCKERILL, H. 2011. Management of drooling in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 96, 25-30.
10. INFORMATIONSTELLE FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN – IFA GMBH 2017. Meldung Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe - ab dem 01.04.2018 in Lauertaxe verfügbar
11. JOHNSON, A. 2002. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*, 44, 633-40.
12. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2017a. *Bundesmantelvertrag-Ärzte (Vertragsdatum: 21.08.2013, Fassung vom: 05.12.2017, Inkrafttreten: 01.01.2018)* [Online]. Available: http://www.kbv.de/media/sp/BMV_Aerzte.pdf [Accessed 15.01.2018].
13. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2017b. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Online-Version des EBM, Stand 31.07.2017* [Online]. Available: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Accessed 26.09.2017].
14. KINDERNETZWERK E.V. 2017. *Leitfaden Therapieverfahren bei CP (Stand: November 2017) - Online Zusammenstellung* [Online]. Available:

- <http://www.kindernetzwerk.de/de/leitfaden-therapieverfahren-bei-cp.html> [Accessed 22.12.2017].
15. 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.
 16. OSKOU, 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.
 17. PALISANO, R. J., HANNA, S. E., ROSENBAUM, P. L., RUSSELL, D. J., WALTER, S. D., WOOD, E. P., RAINA, P. S. & GALUPPI, B. E. 2000. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther*, 80, 974-85.
 18. 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.
 19. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2014. Rahmenvertrag der Stimm-, Sprech- und Sprachtherapeuten (dba, dbl, dbs).
 20. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017a. Anlage 3 b zum Vertrag vom 01.01.2017 Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung ergotherapeutischer Leistungen gültig ab 01.01.2017 für die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein.
 21. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017b. Anlage 3 b zum Vertrag vom 01.01.2017 Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung ergotherapeutischer Leistungen gültig ab 01.01.2017 für die Bundesländer Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen.
 22. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017c. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Bayern.
 23. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017d. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Berlin.
 24. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017e. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Brandenburg.
 25. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017f. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Bremen.
 26. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017g. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Hamburg.
 27. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017h. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Hessen.
 28. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017i. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Mecklenburg-Vorpommern.

29. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017j. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Niedersachsen.
30. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017k. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Nordrhein-Westfalen.
31. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017l. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Saarland.
32. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017m. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Sachsen.
33. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017n. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Sachsen-Anhalt.
34. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017o. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Schleswig-Holstein.
35. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017p. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Thüringen.
36. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017q. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.06.2017 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Baden-Württemberg.
37. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017r. Rahmenvertrag über die Versorgung mit ergotherapeutischen Leistungen und deren Vergütung (01.01.2017).
38. VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E.V. 2017. Anlage 3 zum Rahmenvertrag vom 01.01.2014 - Vergütungsliste gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung stimm-, sprech-, sprachtherapeutischer Leistungen gültig ab 01.10.2017 für Rheinland-Pfalz.
39. 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.
40. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die aktuelle Fachinformation enthält keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, Infrastruktur oder Behandlungsdauer. Für die Verabreichung mithilfe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen sowie dem Spritzenadapter ist kein medizinisches Fachpersonal erforderlich.

Sialanar® soll gemäß der Fachinformation mit der vom Arzt festgelegten Dosis, unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen, angewendet werden.

Die Fachinformation zu Sialanar® macht folgende Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (European Medicine Agency (EMA), 2017):

Anwendungsgebiet

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Sialanar® sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen haben.

Vergessene Dosen

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollen Pflegepersonen dazu angewiesen werden, die vergessene Dosis nicht nachträglich zu geben, sondern die Anwendung mit der nächsten Dosis nach Plan fortzusetzen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Da keine Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen, wird empfohlen, Glycopyrroniumbromid mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche – Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren

Das Dosierungsschema für Glycopyrronium² richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 Mikrogramm/kg pro Dosis (entsprechend 16 Mikrogramm/kg Glycopyrroniumbromid pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden, gefolgt von einer Steigerung der Dosis alle 7 Tage, wie in Tabelle 3-26 dargestellt. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, bis sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen in Einklang befinden. 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. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen beurteilen zu können, bis eine akzeptable Erhaltungsdosis gefunden wurde.

Nebenwirkungen können auf das geringstmögliche Maß beschränkt werden, indem die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird, die zur Kontrolle der Symptome erforderlich ist. Es ist wichtig, dass die Pflegeperson vor der Anwendung des Arzneimittels das Dosisvolumen in der Spritze überprüft. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis beträgt 6 ml. Wenn bei der Steigerung der Dosis eine bekannte anticholinerge Nebenwirkung auftritt, sollte die Dosis wieder auf die vorherige niedrigere Dosis gesenkt und die Nebenwirkung beobachtet werden. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei Auftreten von Verstopfung, Harnverhalt oder Pneumonie ist die Behandlung abzubrechen und der verordnende Arzt zu kontaktieren.

Jüngere Kinder können Nebenwirkungen gegenüber empfindlicher sein. Dies sollte bei einer Dosisanpassung berücksichtigt werden.

Nach der Dosistitrationphase sollte die Sialorrhö des Kindes zusammen mit der Pflegeperson in Zeitabständen von höchstens 3 Monaten kontrolliert werden, um im Lauf der Zeit auftretende Änderungen hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit zu beurteilen und die Dosis entsprechend anzupassen.

In Tabelle 3-26 sind die Dosen (in ml Lösung), die bei einer Dosiserhöhung jeweils anzuwenden sind, nach Gewichtsbereichen angegeben.

² Anstatt Sialanar[®] wird in diesem Abschnitt aufgrund der Beibehaltung der ursprünglichen Schreibweise in der Fachinformation im Gegensatz zur Schreibweise in den anderen Abschnitten des Dossiers der Wirkstoff Glycopyrronium verwendet.

Tabelle 3-26: Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion.

| Gewichtsbereich | Dosisstufe 1 | Dosisstufe 2 | Dosisstufe 3 | Dosisstufe 4 | Dosisstufe 5 |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| kg | (~ 12,8 µg / kg) ¹ | (~ 25,6 µg / kg) ¹ | (~ 38,4 µg / kg) ¹ | (~ 51,2 µg / kg) ¹ | (~ 64 µg / kg) ¹ |
| | ml | ml | ml | ml | |
| 13 - 17 | 0,6 | 1,2 | 1,8 | 2,4 | 3 |
| 18 - 22 | 0,8 | 1,6 | 2,4 | 3,2 | 4 |
| 23 - 27 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28 - 32 | 1,2 | 2,4 | 3,6 | 4,8 | 6* |
| 33 - 37 | 1,4 | 2,8 | 4,2 | 5,6 | 6 |
| 38 - 42 | 1,6 | 3,2 | 4,8 | 6* | 6 |
| 43 - 47 | 1,8 | 3,6 | 5,4 | 6 | 6 |
| ≥ 48 | 2 | 4 | 6* | 6 | 6 |

¹ bezieht sich auf µg / kg Glycopyrronium
* höchste Einzeldosis in diesem Gewichtsbereich

Kinder und Jugendliche – Kinder unter 3 Jahren

Sialanar wird zur symptomatischen Behandlung von Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Sialanar ist nur zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen angezeigt. Zur Anwendung von Glycopyrronium bei Erwachsenen mit krankhaft gesteigertem Speichelfluss liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien vor.

Ältere Patienten

Sialanar ist nur zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen angezeigt. Ältere Menschen haben eine längere Eliminationshalbwertszeit und eine verringerte Wirkstoff-Clearance. Darüber hinaus liegen nur wenige Daten vor, die für diese Patientengruppe die Wirksamkeit bei kurzfristiger Anwendung belegen. Daher sollte Sialanar bei Patienten über 65 Jahren nicht angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Glycopyrronium wird aus dem Körperkreislauf vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, sodass nicht davon auszugehen ist, dass eine Leberfunktionsstörung zu einer klinisch relevanten Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium führt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Schwere Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3)

Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 90 - \geq 30$ ml / min pro $1,73 \text{ m}^2$) sollte die Dosis um 30 % verringert werden (siehe Tabelle 3-27).

Tabelle 3-27: Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung

| Gewichtsbe- reich | Dosisstufe 1 | Dosisstufe 2 | Dosisstufe 3 | Dosisstufe 4 | Dosisstufe 5 |
|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| kg | (~ 8,8 µg / kg) ¹ | (~ 17,6 µg / kg) ¹ | (~ 27,2 µg / kg) ¹ | (~ 36 µg / kg) ¹ | (~ 44,8 µg / kg) ¹ |
| | (ml) | (ml) | (ml) | (ml) | (ml) |
| 13 - 17 | 0,4 | 0,8 | 1,2 | 1,7 | 2,1 |
| 18 - 22 | 0,6 | 1,1 | 1,7 | 2,2 | 2,8 |
| 23 - 27 | 0,7 | 1,4 | 2,1 | 2,8 | 3,5 |
| 28 - 32 | 0,8 | 1,7 | 2,5 | 3,4 | 4,2 |
| 33 - 37 | 1 | 2 | 2,9 | 3,9 | 4,2 |
| 38 - 42 | 1,1 | 2,2 | 3,4 | 4,2 | 4,2 |
| 43 - 47 | 1,2 | 2,5 | 3,8 | 4,2 | 4,2 |
| ≥ 48 | 2 | 2,8 | 4,2 | 4,2 | 4,2 |

¹ bezieht sich auf µg / kg Glycopyrronium

Art der Anwendung

Glycopyrroniumbromid ist nur zum Einnehmen.

Die Einnahme zusammen mit Nahrung führt zu einer deutlich reduzierten systemischen Exposition gegenüber dem Arzneimittel. Die Gabe sollte spätestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder in gleichbleibenden Zeitabständen zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Fettreiche Nahrungsmittel sollten vermieden werden. Ist aufgrund der speziellen Bedürfnisse des Kindes eine gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erforderlich, sollte die Einnahme des Arzneimittels immer während der Mahlzeiten erfolgen. Ggf. eingesetzte transnasale Magensonden / Ernährungs sonden sollten unmittelbar nach der Verabreichung des Arzneimittels mit 10 ml Wasser gespült werden. Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Glaukom.
- Harnverhalt.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$), einschließlich dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz.
- Darmverschluss, Colitis ulcerosa, paralytischer Darmverschluss, Pylorusstenose oder Myasthenia gravis in der Vorgeschichte.
- Gleichzeitige Behandlung mit (siehe Abschnitt 4.5):

- *Kaliumchlorid in festen, oralen Darreichungsformen*
- *Anticholinergika*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Anticholinerge Wirkungen

Anticholinerge Wirkungen wie Harnverhalt, Verstopfung und Überwärmung durch Inhibition des Schwitzens können dosisabhängig und bei einem Kind mit Behinderung schwer festzustellen sein. Überwachung durch Ärzte und Pflegepersonen ist erforderlich, wobei die folgenden Anweisungen zu befolgen sind:

Vorgehen bei erheblichen anticholinergen Nebenwirkungen

In folgenden Situationen sollte die Pflegeperson die Behandlung abbrechen und den verordnenden Arzt zurate ziehen:

- Verstopfung
- Harnverhalt
- Pneumonie
- allergische Reaktionen
- Fieber
- sehr heißes Wetter
- Verhaltensänderungen

Nach Beurteilung der Nebenwirkung entscheidet der verordnende Arzt, ob die Behandlung dauerhaft abzubrechen ist oder mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden kann.

Fehlende Daten zur Langzeitsicherheit

Für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen liegen keine publizierten Daten zur Sicherheit vor. Angesichts der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und der Unsicherheit bezüglich des möglichen Risikos der Karzinogenität sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Wenn eine dauerhafte Behandlung erforderlich ist (z. B. in einer palliativen Situation) oder die Behandlung mit Unterbrechungen wiederholt wird (z. B. in einer nicht-palliativen Situation zur Behandlung einer chronischen Erkrankung), sollten Nutzen und Risiken sorgfältig von Fall zu Fall gegeneinander abgewogen werden. Darüber hinaus ist die Behandlung engmaschig zu überwachen.

Leichte bis mittelschwere Sialorrhö

Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit eines Nutzens und des bekannten Nebenwirkungsprofils sollte Glycopyrroniumbromid bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Sialorrhö nicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Glycopyrronium sollte aufgrund einer möglichen Zunahme von Herzfrequenz, Blutdruck und Rhythmusstörungen infolge seiner Anwendung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Erkrankungen, die mit Tachykardie einhergehen (darunter Thyreotoxikose, Herzinsuffizienz, Herzoperationen), mit Vorsicht angewendet werden. Die Pflegeperson sollte angewiesen werden, den Puls zu messen, wenn das Kind sich nicht wohl fühlt, und den behandelnden Arzt über eine sehr schnelle oder sehr langsame Herzfrequenz zu informieren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Anticholinergika wie Glycopyrronium sollten bei Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit, vorbestehender Obstipation und Diarrhö mit Vorsicht angewendet werden.

Zähne

Da sich bei vermindertem Speichelfluss das Risiko für Erkrankungen der Mundhöhle und des Zahnfleischs erhöhen kann, müssen die Patienten täglich eine adäquate Mundhygiene erhalten und sich regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchungen unterziehen.

Atemwege

Glycopyrronium kann eine Verdickung von Sekreten verursachen, was das Risiko für Atemwegsinfektionen und Pneumonie erhöhen kann. Wenn eine Pneumonie vorliegt, sollte die Behandlung mit Glycopyrronium abgesetzt werden.

Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem (ZNS)

In klinischen Studien wurde über eine Zunahme von zentralnervösen Wirkungen berichtet, darunter: Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Stimmungsschwankungen, Gefühlsausbrüche oder explosives Verhalten, übermäßige Empfindlichkeit, Ernsthaftigkeit oder Traurigkeit, häufiges Weinen und Ängstlichkeit. Verhaltensänderungen sollten beobachtet werden.

Als quartäre Ammoniumverbindung kann Glycopyrronium nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passieren, wobei allerdings über das Ausmaß des Übergangs nichts bekannt ist. Bei Kindern mit einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, z. B. einem intraventrikulärem Shunt, einem Gehirntumor oder Enzephalitis ist Vorsicht geboten.

Kinder unter 3 Jahren

Glycopyrroniumbromid wird für Kinder unter 3 Jahren nicht empfohlen, da über die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycopyrronium in dieser Altersgruppe nur sehr begrenzte Daten vorliegen.

Wachstum und Entwicklung

Die Wirkung von Glycopyrronium auf das Fortpflanzungssystem ist nicht untersucht worden.

Klinische Studien zeigen zwar keine kurz- oder langfristigen Auswirkungen von Glycopyrronium auf die Entwicklung des Nervensystems oder das Wachstum, es sind jedoch keine Studien durchgeführt worden, die sich speziell mit diesen Themen beschäftigen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro maximaler Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Daten vor.

Die folgenden Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sind für Glycopyrronium relevant.

Gegenanzeigen für eine gleichzeitige Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

- *Festes, oral angewendetes Kaliumchlorid*: Glycopyrronium kann das mit festen oralen Formulierungen von Kaliumchlorid verbundene Risiko einer Schädigung des oberen Gastrointestinaltrakts erhöhen. Grund dafür ist eine erhöhte gastrointestinale Transitzeit, die die Bildung hoher lokaler Konzentrationen von Kaliumionen begünstigt. Es ist ein Zusammenhang mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts sowie Dünndarmgeschwüren, Stenose, Perforation und Verschluss beobachtet worden.
- *Anticholinergika*: Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika kann das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen. Anticholinergika können die gastrointestinale Resorption von anderen, oral angewendeten Anticholinergika sowie das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen.

Eine gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung der folgenden Arzneimittel ist Vorsicht geboten:

- *Spasmolytika*: Glycopyrronium kann den pharmakologischen Wirkungen von gastrointestinally prokinetischen Wirkstoffen wie Domperidon und Metoclopramid entgegenwirken.

- *Topiramat*: Glycopyrronium kann die Oligohidrose und Hyperthermie, die mit der Anwendung von Topiramat verbunden sind, verstärken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.
- *Sedierende Antihistaminika*: können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder Antihistaminika kann erforderlich sein.
- *Neuroleptika/Antipsychotika*: Die Wirkungen von Wirkstoffen wie Phenothiazinen, Clozapin und Haloperidol können verstärkt werden. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der Neuroleptika/Antipsychotika kann erforderlich sein.
- *Skelettmuskelrelaxanzien*: Die Anwendung von Anticholinergika nach Anwendung von Botulinumtoxin kann systemische anticholinerge Wirkungen potenzieren.
- *Trizyklische Antidepressiva und MAOI (Monoaminoxidase-Inhibitor)*: können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der trizyklischen Antidepressiva und MAOI kann erforderlich sein.
- *Opiode*: Wirkstoffe wie Pethidin und Codein können zu additiven Nebenwirkungen im Zentralnervensystem und im Gastrointestinaltrakt führen und das Risiko für schwere Obstipation oder paralytischen Darmverschluss und eine ZNS-Depression erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten Patienten auf eine möglicherweise übermäßige oder verlängerte ZNS-Depression oder Obstipation hin beobachtet werden.
- *Kortikosteroide*: Bei Anwendung von topischen, inhalativen, oralen oder intravenösen Steroiden kann sich ein Steroid-induziertes Glaukom entwickeln. Die gleichzeitige Anwendung mit Glycopyrronium kann über einen Eng- oder Weitwinkelmechanismus zu erhöhtem Augeninnendruck führen.

Sonstige

Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften (z. B. Antihistaminika und Antidepressiva) können kumulative parasympholytische Wirkungen, wie z. B. Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation und Verwirrtheit auslösen sowie zu einem erhöhten Risiko eines anticholinergen Intoxikationssyndroms führen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Vor der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter sollte gegebenenfalls die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode erwogen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Glycopyrroniumbromid bei Schwangeren vor. Reproduktive Endpunkte sind für Glycopyrronium nur in begrenztem Umfang untersucht worden (siehe Abschnitt 5.3). Glycopyrronium ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Die Sicherheit in der Stillzeit ist nicht erwiesen. Die Anwendung in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zu den Wirkungen von Glycopyrroniumbromid auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor. Bei Ratten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden, zeigte sich eine Abnahme der Konzeptionsrate sowie der Überlebensrate beim Entwöhnen. Es liegen nicht genügend öffentlich zugängliche Daten vor, um die Wirkungen auf das Reproduktionssystem junger Erwachsener angemessen beurteilen zu können (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glycopyrroniumbromid hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die anticholinerge Wirkung von Glycopyrronium kann verschwommenes Sehen, Schwindel und andere Wirkungen hervorrufen, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen Tätigkeiten auszuführen, die Geschicklichkeit erfordern, wie das Führen eines Fahrzeugs, Fahrradfahren oder das Bedienen von Maschinen. Die Nebenwirkungen nehmen mit steigender Dosis zu.

Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Glycopyrronium kann zu einem anticholinergen Syndrom führen, das durch die Inhibition der cholinergen Neurotransmission an Muskarinrezeptoren hervorgerufen wird. Klinische Manifestationen werden durch Wirkungen auf das ZNS, das periphere Nervensystem oder auf beide hervorgerufen. Häufige Manifestationen sind Hautrötung mit Hitzegefühl, Trockenheit der Haut und der Schleimhäute, Mydriasis mit Verlust der Akkomodation, Veränderungen des mentalen Status und Fieber. Weitere Manifestationen sind Sinustachykardie, Abnahme der Darmgeräusche, funktioneller Ileus, Harnverhalt, Hypertonie, Zittern und myoklonisches Zucken.

Behandlung

Patienten, bei denen toxische anticholinerge Wirkungen auftreten, sollten in die nächstgelegene Notfall-Einrichtung mit umfassender Ausrüstung zur Durchführung lebenserhaltender Maßnahmen transportiert werden. Eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle vor der Aufnahme ins Krankenhaus wird nicht empfohlen, da es zu Somnolenz und Krampfanfällen und infolge dessen zu pulmonaler Aspiration kommen kann. Im Krankenhaus kann Aktivkohle verabreicht werden, wenn es möglich ist, die Atemwege des Patienten ausreichend zu schützen. Bei Vorliegen von Tachydysrhythmie mit nachfolgender hämodynamischer Beeinträchtigung, hartnäckigen Krampfanfällen, schwerer Agitiertheit oder einer Psychose wird Physostigminsalicylat empfohlen.

Patienten und/oder Eltern bzw. Pflegepersonen sollten angewiesen werden, darauf zu achten, dass jedes Mal die korrekte Dosis angewendet wird, um die schädlichen Auswirkungen anticholinergischer Reaktionen auf Glycopyrronium infolge eines Dosierungsfehlers oder einer Überdosierung zu vermeiden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre. Nach Anbruch 2 Monate.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung

Führen Sie den Spritzenadapter in den Flaschenhals ein. Führen Sie das Ende der Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den Spritzenadapter ein und überprüfen Sie, dass sie sicher sitzt. Drehen Sie die Flasche um. Ziehen Sie vorsichtig den Kolben bis zur korrekten Füllmenge (die korrekte Dosis entnehmen Sie den Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27). Drehen Sie die Flasche wieder in die aufrechte Stellung. Entfernen Sie die Applikationsspritze. Platzieren Sie die Applikationsspritze in den Mund des Kindes und drücken Sie langsam den Kolben, um das Arzneimittel vorsichtig abzugeben. Wenn das Kind das Arzneimittel durch eine Ernährungssonde erhält, spülen Sie die Sonde mit 10 ml Wasser, nachdem Sie das Arzneimittel gegeben haben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden dem Anhang II B der SmPC zu Glycopyrroniumbromid (Sialanar[®]) entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: SmPC zu Glycopyrroniumbromid (Sialanar[®]), Abschnitt 4.2)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Sialanar[®] enthält keinen Anhang IV. Die Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden dem Anhang II D der SmPC zu Glycopyrroniumbromid (Sialanar[®]) entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Sialanar[®] in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Mit diesem Programm werden die folgenden Ziele verfolgt:

- Zurverfügungstellung von Informationen über die Anwendung von Sialanar[®], insbesondere über die genaue Anwendung der verordneten Dosis, den Zeitpunkt der Einnahme vor den Mahlzeiten, die Notwendigkeit, eine Einnahme von Sialanar[®] zusammen mit fettreichen Mahlzeiten zu vermeiden, die Anwendung der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und die Notwendigkeit, die Einnahmetabelle am Ende der Erinnerungskarte für die Pflegeperson des Patienten auszufüllen, um die Pflegeperson an die korrekte Dosis zu erinnern, die das Kind erhalten muss.
- Zurverfügungstellung von Informationen über Maßnahmen bei und Minimierung von anticholinergen Reaktionen, insbesondere über Maßnahmen bei Durchfall, Harnverhalt, Pneumonie, Gefahr der Überwärmung, ZNS-Wirkungen oder Überdosierung sowie über allergische Reaktionen. Darüber hinaus sollte in dem Material die Schwierigkeit betont werden, bei der behandelten Patientenpopulation anticholinerge Reaktionen zu erkennen, sowie die Notwendigkeit, bei Verdacht auf Nebenwirkungen die Dosis auf die zuvor angewendete zu senken und den Arzt zu kontaktieren. Des Weiteren sollte das Material auf die Notwendigkeit, eine Exposition gegenüber heißem Wetter und Überwärmung zu vermeiden, hinweisen, auf das Risiko für Karies infolge verringerter Salivation und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Zahnhygiene und regelmäßiger zahnärztlicher Untersuchungen sowie die Notwendigkeit, in regelmäßigen Zeitabständen den Puls zu kontrollieren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Sialanar[®] vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und

alle Patienten/Pflegepersonen, von denen zu erwarten ist, dass sie Sialanar® verordnen, abgeben oder anwenden, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben oder diese ausgehändigt erhalten:

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte Folgendes enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Informationen über die Studie zur Arzneimittelanwendung zum Zweck der Überwachung und Beurteilung der Wirksamkeit zusätzlicher Risikominimierungsmaßnahmen für anticholinerge Nebenwirkungen, die dosisabhängig sein können, und die Wichtigkeit einer Teilnahme an einer solchen Studie
- Hinweise zur Wichtigkeit der Meldung bestimmter Nebenwirkungen, nämlich: Harnverhalt, Obstipation, Pneumonie, allergische Reaktionen, Karies, kardiovaskuläre Wirkungen, ZNS-Wirkungen und Überwärmung
- Die Checkliste für den verordnenden Arzt, die die folgenden wichtigen Mitteilungen enthalten sollte:
 - Information zur Anwendung von Sialanar®
 - Maßnahmen bei und Minimierung von anticholinergen Reaktionen

Das Informationspaket für Patienten sollte Folgendes enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Die Erinnerungskarte für die Pflegeperson des Patienten, die die folgenden wichtigen Mitteilungen enthalten sollte:
 - Information zur Anwendung von Sialanar®
 - Maßnahmen bei und Minimierung von anticholinergen Reaktionen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben in Tabelle 3-28 wurden der Tabelle VI.1.4 (Summary table of Risk Minimisation Measures des RMP; Version 1.12) entnommen (Proveca Ltd., 2016) und sind im EPAR veröffentlicht:

Tabelle 3-28: Risk Management Plan (Proveca Ltd. (2016), übersetzt)

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|---|--|
| Off label Anwendung bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Sialorrhö | Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit eines Nutzens und des bekannten Nebenwirkungsprofils sollte Sialanar bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Sialorrhö nicht angewendet werden | Eine Checkliste für Angehörige der Fachkreis (z. B. Ärzte) (HCP) und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |
| Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml / min / 1,73 m ²), einschließlich dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz | Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml / min / 1,73 m ²), einschließlich dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz | Nicht erforderlich |
| Verstopfung | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Anticholinerge Wirkungen wie Harnverhalt, Verstopfung und Überwärmung durch Inhibition des Schwitzens können dosisabhängig und bei einem Kind mit Behinderung schwer festzustellen sein. Überwachung durch Ärzte und Pflegepersonen ist erforderlich, wobei die folgenden Anweisungen zu befolgen sind:</p> <p><u>Vorgehen bei erheblichen anticholinergen Nebenwirkungen</u></p> <p>Der verordnende Arzt sollte die Pflegeperson darauf aufmerksam machen, die Behandlung abzubrechen oder die Dosis zu reduzieren, und sich im Falle einer auftretenden Obstipation vom verordnenden Arzt beraten lassen.</p> <p>Anticholinergika wie Glycopyrronium sollten bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit, vorbestehender Obstipation und Diarrhö mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Obstipation ist eine bekannte Nebenwirkung</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |

| | | |
|-------------|---|---|
| | <p>von anticholinergen Arzneimitteln. Die Glycopyrronium-Behandlung sollte abgesetzt werden, bis die Obstipation abgeklungen ist.</p> | |
| Harnverhalt | <p>Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation: Harnverhalt</p> <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Anticholinerge Wirkungen wie Harnverhalt, Verstopfung und Überwärmung durch Inhibition des Schwitzens können dosisabhängig und bei einem Kind mit Behinderung schwer festzustellen sein. Überwachung durch Ärzte und Pflegepersonen ist erforderlich, wobei die folgenden Anweisungen zu befolgen sind:</p> <p><u>Vorgehen bei erheblichen anticholinergen Nebenwirkungen</u></p> <p>Der verordnende Arzt sollte die Pflegeperson darauf aufmerksam machen, die Behandlung abzubrechen oder die Dosis zu reduzieren, und sich im Falle eines auftretenden Harnverhalts vom verordnenden Arzt beraten lassen.</p> <p>Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Harnverhalt ist eine bekannte Nebenwirkung von anticholinergen Arzneimitteln. Die Glycopyrronium-Behandlung sollte abgesetzt werden, bis der Harnverhalt abgeklungen ist.</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |
| Pneumonie | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Glycopyrronium kann eine Verdickung von Sekreten verursachen, was das Risiko für Atemwegsinfektionen und Pneumonie erhöhen kann. Wenn eine Pneumonie vorliegt, sollte die Behandlung mit Glycopyrronium abgesetzt werden.</p> <p>Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Pneumonie ist eine bekannte Nebenwirkung von anticholinergen</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |

| | | |
|------------------------|--|---|
| | Arzneimitteln. Die Glycopyrronium-Behandlung sollte abgesetzt werden, bis die Pneumonie abgeklungen ist. | |
| Risiko der Überwärmung | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Anticholinerge Wirkungen wie Harnverhalt, Verstopfung und Überwärmung durch Inhibition des Schwitzens können dosisabhängig und bei einem Kind mit Behinderung schwer festzustellen sein. Überwachung durch Ärzte und Pflegepersonen ist erforderlich, wobei die folgenden Anweisungen zu befolgen sind:</p> <p><u>Vorgehen bei erheblichen anticholinergen Nebenwirkungen</u></p> <p>Der verordnende Arzt sollte die Pflegeperson darauf aufmerksam machen, die Behandlung abzubrechen oder die Dosis zu reduzieren, und sich vom verordnenden Arzt beraten lassen im Falle des Auftretens von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • sehr heißes Wetter | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |
| | <p>Dosierung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: <i>Kinder und Jugendliche – Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren und älter.</i></p> <p>Das Dosierungsschema für Glycopyrronium richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 Mikrogramm / kg pro Dosis (entsprechend 16 Mikrogramm / kg Glycopyrroniumbromid pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden, gefolgt von einer Steigerung der Dosis alle 7 Tage, wie in Tabelle 3-26 dargestellt. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, bis sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen in Einklang befinden. 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</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>mg Glycopyrroniumbromid) dreimal täglich erfolgen, wobei die kleinere Dosis maßgeblich ist. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen beurteilen zu können, bis eine akzeptable Erhaltungsdosis gefunden wurde.</p> <p>Nebenwirkungen können auf das geringstmögliche Maß beschränkt werden, indem die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird, die zur Kontrolle der Symptome erforderlich ist. Es ist wichtig, dass die Pflegeperson vor der Anwendung des Arzneimittels das Dosisvolumen in der Spritze überprüft. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis beträgt 6 ml. Wenn bei der Steigerung der Dosis eine bekannte anticholinerge Nebenwirkung auftritt, sollte die Dosis wieder auf die vorherige niedrigere Dosis gesenkt und die Nebenwirkung beobachtet werden. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei Auftreten von Verstopfung, Harnverhalt oder Pneumonie ist die Behandlung abzubrechen und der verordnende Arzt zu kontaktieren.</p> <p>Jüngere Kinder können Nebenwirkungen gegenüber empfindlicher sein. Dies sollte bei einer Dosisanpassung berücksichtigt werden.</p> <p>Nach der Dosistitrationphase sollte die Sialorrhö des Kindes zusammen mit der Pflegeperson in Zeitabständen von höchstens 3 Monaten kontrolliert werden, um im Lauf der Zeit auftretende Änderungen hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit zu beurteilen und die Dosis entsprechend anzupassen.</p> <p>Aussagen in Abschnitt 4.9 der Fachinformation zu Überdosierung:</p> <p><u>Symptome</u></p> | |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Eine Überdosierung von Glycopyrronium kann zu einem anticholinergen Syndrom führen, das durch die Inhibition der cholinergen Neurotransmission an Muskarinrezeptoren hervorgerufen wird. Klinische Manifestationen werden durch Wirkungen auf das ZNS, das periphere Nervensystem oder auf beide hervorgerufen. Häufige Manifestationen sind Hautrötung mit Hitzegefühl, Trockenheit der Haut und der Schleimhäute, Mydriasis mit Verlust der Akkomodation, Veränderungen des mentalen Status und Fieber. Weitere Manifestationen sind Sinustachykardie, Abnahme der Darmgeräusche, funktioneller Ileus, Harnverhalt, Hypertonie, Zittern und myoklonisches Zucken.</p> <p><u>Behandlung</u> Patienten, bei denen toxische anticholinerge Wirkungen auftreten, sollten in die nächstgelegene Notfall-Einrichtung mit umfassender Ausrüstung zur Durchführung lebenserhaltender Maßnahmen transportiert werden. Eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle vor der Aufnahme ins Krankenhaus wird nicht empfohlen, da es zu Somnolenz und Krampfanfällen und infolge dessen zu pulmonaler Aspiration kommen kann. Im Krankenhaus kann Aktivkohle verabreicht werden, wenn es möglich ist, die Atemwege des Patienten ausreichend zu schützen. Bei Vorliegen von Tachydysrhythmie mit nachfolgender hämodynamischer Beeinträchtigung, hartnäckigen Krampfanfällen, schwerer Agitiertheit oder einer Psychose wird Physostigminsalicilat empfohlen.</p> <p>Patienten und / oder Eltern bzw. pflegende Personen sollten angewiesen werden, darauf zu achten, dass jedes Mal die korrekte Dosis angewendet wird, um die schädlichen Auswirkungen anticholinergere Reaktionen auf Glycopyrronium infolge eines Dosierungsfehlers oder</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>einer Überdosierung zu vermeiden. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis beträgt 6 ml.</p> <p>Abschnitt 3 der Packungsbeilage für Patienten: Wenn Sie Ihrem Kind eine größere Menge Sialanar gegeben haben, als Sie sollten. Es ist wichtig sicherzustellen, dass jedes Mal die richtige Dosis gegeben wird, um schädliche Wirkungen von Sialanar, die bei Dosierungsfehlern oder Überdosierung auftreten können, zu vermeiden.</p> <p>Überprüfen Sie, ob Sie die richtige Menge in die Spritze aufgezogen haben, bevor Sie Ihrem Kind Sialanar geben.</p> <p>Holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein, wenn Sie Ihrem Kind zu viel Sialanar gegeben haben, auch wenn Ihr Kind sich wohlfühlt scheint.</p> <p>Wenn Sie die Anwendung von Sialanar vergessen haben Geben Sie Ihrem Kind die nächste Dosis des Arzneimittels nach Plan. Geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.</p> | |
| <p>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln</p> | <p>Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</p> <p>Gleichzeitige Behandlung mit (siehe Abschnitt 4.5): <i>Kaliumchlorid in festen, oralen Darreichungsformen; Anticholinergika</i></p> <p>Wechselwirkungen in Abschnitt 4.5 der Fachinformation:</p> <p>Über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Daten vor. Die folgenden Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sind für Glycopyrronium relevant.</p> <p><u>Gegenanzeigen für eine gleichzeitige Anwendung</u></p> | <p>Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11)</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):</p> <p><i>Festes, oral angewendetes Kaliumchlorid:</i> Glycopyrronium kann das mit festen oralen Formulierungen von Kaliumchlorid verbundene Risiko einer Schädigung des oberen Gastrointestinaltrakts erhöhen. Grund dafür ist eine erhöhte gastrointestinale Transitzeit, die die Bildung hoher lokaler Konzentrationen von Kaliumionen begünstigt. Es ist ein Zusammenhang mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts sowie Dünndarmgeschwüren, Stenose, Perforation und Verschluss beobachtet worden.</p> <p><i>Anticholinergika:</i> Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika kann das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen. Anticholinergika können die gastrointestinale Resorption von anderen, oral angewendeten Anticholinergika sowie das Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen erhöhen.</p> <p><u>Eine gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen.</u></p> <p>Bei der <u>gleichzeitigen</u> Anwendung der folgenden Arzneimittel ist <u>Vorsicht geboten:</u></p> <p><i>Spasmolytika:</i> Glycopyrronium kann den pharmakologischen Wirkungen von gastrointestinal prokinetischen Wirkstoffen wie Domperidon und Metoclopramid entgegenwirken.</p> <p><i>Topiramat:</i> Glycopyrronium kann die Oligohidrose und Hyperthermie, die mit der Anwendung von Topiramat verbunden sind, verstärken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.</p> <p><i>Sedierende Antihistaminika:</i> können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder Antihistaminika kann erforderlich sein.</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p><i>Neuroleptika/Antipsychotika:</i> Die Wirkungen von Wirkstoffen wie Phenothiazinen, Clozapin und Haloperidol können verstärkt werden. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der Neuroleptika/Antipsychotika kann erforderlich sein.</p> <p><i>Skelettmuskelrelaxanzien:</i> Die Anwendung von Anticholinergika nach Anwendung von Botulinumtoxin kann systemische anticholinerge Wirkungen potenzieren.</p> <p><i>Trizyklische Antidepressiva und MAOI:</i> können additive anticholinerge Wirkungen haben. Eine Senkung der Dosis der Anticholinergika und/oder der trizyklischen Antidepressiva und MAOI kann erforderlich sein.</p> <p><i>Opioide:</i> Wirkstoffe wie Pethidin und Codein können zu additiven Nebenwirkungen im Zentralnervensystem und im Gastrointestinaltrakt führen und das Risiko für schwere Obstipation oder paralytischen Darmverschluss und eine ZNS-Depression erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten Patienten auf eine möglicherweise übermäßige oder verlängerte ZNS-Depression oder Obstipation hin beobachtet werden.</p> <p><i>Kortikosteroide:</i> Bei Anwendung von topischen, inhalativen, oralen oder intravenösen Steroiden kann sich ein Steroid-induziertes Glaukom entwickeln. Die gleichzeitige Anwendung mit Glycopyrronium kann über einen Eng- oder Weitwinkelmechanismus zu erhöhtem Augeninnendruck führen.</p> <p><u>Sonstige</u> Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften (z. B. Antihistaminika und Antidepressiva) können kumulative parasympatholytische Wirkungen, wie z. B. Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation und</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|-----------------------|---|---|
| | Verwirrtheit auslösen sowie zu einem erhöhten Risiko eines anticholinergen Intoxikationssyndroms führen. | |
| | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Glycopyrronium sollte aufgrund einer möglichen Zunahme von Herzfrequenz, Blutdruck und Rhythmusstörungen infolge seiner Anwendung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Erkrankungen, die mit Tachykardie einhergehen (darunter Thyreotoxikose, Herzinsuffizienz, Herzoperationen), mit Vorsicht angewendet werden. Die Pflegeperson sollte angewiesen werden, den Puls zu messen, wenn das Kind sich nicht wohl fühlt, und den behandelnden Arzt über eine sehr schnelle oder sehr langsame Herzfrequenz zu informieren.</p> <p>Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation: <u>Herzkrankungen</u>. Es ist bekannt, dass Glycopyrronium in Dosen, wie sie während einer Anästhesie verwendet werden, Auswirkungen auf die Herzfrequenz und den Blutdruck hat, obwohl sich in klinischen Studien mit Kindern mit chronisch erhöhtem Speichelfluss diese Wirkung nicht gezeigt hat. Bei der Beurteilung der Verträglichkeit sollte auch eine Wirkung auf das Herzkreislaufsystem berücksichtigt werden.</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |
| Karies | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</p> <p><i>Zähne</i></p> <p>Da sich bei vermindertem Speichelfluss das Risiko für Erkrankungen der Mundhöhle und des Zahnfleisches erhöhen kann, müssen die Patienten täglich eine adäquate Mundhygiene erhalten und sich regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchungen unterziehen.</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |
| Wirkungen auf das ZNS | Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: | Eine Checkliste für HCP und |

| | | |
|--|---|---|
| | <p><i>Wirkungen auf das ZNS</i></p> <p>In klinischen Studien wurde über eine Zunahme von zentralnervösen Wirkungen berichtet, darunter: Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Stimmungsschwankungen, Gefühlsausbrüche oder explosives Verhalten, übermäßige Empfindlichkeit, Ernsthaftigkeit oder Traurigkeit, häufiges Weinen und Ängstlichkeit. Verhaltensänderungen sollten beobachtet werden.</p> <p>Als quartäre Ammoniumverbindung kann Glycopyrronium nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passieren, wobei allerdings über das Ausmaß des Übergangs nichts bekannt ist. Bei Kindern mit einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke ist Vorsicht geboten.</p> | Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |
| Langzeitsicherheit für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen ist nicht erwiesen | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: <i>Fehlende Daten zur Langzeitsicherheit</i></p> <p>Für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen liegen keine publizierten Daten zur Sicherheit vor. Angesichts der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und der Unsicherheit bezüglich des möglichen Risikos der Karzinogenität sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Wenn eine dauerhafte Behandlung erforderlich ist (z. B. in einer palliativen Situation) oder die Behandlung mit Unterbrechungen wiederholt wird (z. B. in einer nicht-palliativen Situation zur Behandlung einer chronischen Erkrankung), sollten Nutzen und Risiken sorgfältig von Fall zu Fall gegeneinander abgewogen werden. Darüber hinaus ist die Behandlung engmaschig zu überwachen.</p> <p>Information in Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>Pharmakodynamische Eigenschaften: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glycopyrronium wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen in einer offenen Studie ohne Kontrollgruppe an Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren untersucht. Beim Termin in Woche 24 bzw. bei Studienende war bei 52,3 % (95 % - Konfidenzintervall 43,7 - 60,9) der Patienten (n = 130) eine Verringerung um mindestens 3 Punkte auf der mTDS gegenüber dem Ausgangswert eingetreten. Diese Patienten wurden als Responder bezüglich der Behandlung mit Glycopyrronium Lösung zum Einnehmen klassifiziert.</p> <p>Der prozentuale Anteil der Responder in der 24. Woche wurde im Vergleich zu allen Patienten, bei denen eine Behandlung angestrebt wurde (n = 137), bewertet, mit Ausnahme von sieben Patienten mit fehlenden Werten.</p> <p>Die Patienten, die wegen fehlender Wirksamkeit die Therapie abbrechen, haben ihren „schlechtesten Wert“ übernommen (für den fehlenden Wert). Hingegen haben die Patienten, die wegen einem anderen Grund die Therapie abbrechen, den letzten verfügbaren Wert übernommen. Das Nebenwirkungsprofil, das bei Anticholinergika beobachtet wurde, wurde bei Kindern mit chronischem Speichelfluss gezeigt. Es wurden keine neuen oder andere unerwünschten Ereignisse beobachtet.</p> | |
| Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Sialanar wird für Kinder unter 3 Jahren nicht empfohlen, da über die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycopyrronium in dieser Altersgruppe nur sehr begrenzte Daten vorliegen.</p> | Eine Checkliste für HCP und Erinnerungskarte für Pflegepersonen (siehe Anhänge 10 und 11) |
| Anwendung bei Patienten mit Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke | <p>Warnung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</p> <p><i>Nebenwirkungen im ZNS</i></p> <p>In klinischen Studien wurde über eine Zunahme von zentralnervösen Wirkungen berichtet, darunter:</p> | Nicht erforderlich. |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Stimmungsschwankungen, Gefühlsausbrüche oder explosives Verhalten, übermäßige Empfindlichkeit, Ernsthaftigkeit oder Traurigkeit, häufiges Weinen und Ängstlichkeit. Verhaltensänderungen sollten beobachtet werden.</p> <p>Als quartäre Ammoniumverbindung kann Glycopyrronium nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passieren, wobei allerdings über das Ausmaß des Übergangs nichts bekannt ist. Bei Kindern mit einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke ist Vorsicht geboten.</p> | |
|--|--|--|

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der SmPC sowie dem RMP zu Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2017, Proveca Ltd., 2016).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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. 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].
2. PROVECA LTD. 2016. Risk Management Plan for Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) 2016.