

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)*

Proveca Limited

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik .....	14
4.2.1 Fragestellung .....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	30
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	32
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	34
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	37
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln > – RCT .....	49
4.3.1.3.2 <Endpunkt Sicherheit> – RCT .....	56
4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT.....	63

4.3.1.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	68
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	68
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	68
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	71
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	72
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	72
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	73
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	73
4.3.2.3.2	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	74
4.3.2.3.3	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.2.3.4	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	77
4.3.2.3.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
4.3.2.3.6	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	79
4.3.2.3.7	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	84
4.3.2.3.7.1	Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln– weitere Untersuchungen .....	84
4.3.2.3.7.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	96
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	97
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	98
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	98
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	103
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	105
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	105
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	105
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	106
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	106
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	106
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	112
4.7	Referenzliste.....	113
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>117</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>121</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>123</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>129</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>134</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>148</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Endpunkt < Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln > .....	50
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln > in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln > aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Durchschnittlicher Unterschied des Punktwertes im mTDS zwischen Baseline und Woche 8 (Zeller et al. (2012a)) .....	54
Tabelle 4-14: Verbesserung des mTDS-Punktwertes in Abhängigkeit von der Dosisstufe unter 27 Studienabschließer (Mier et al. (2000)) .....	54
Tabelle 4-15: Änderung des durchschnittlichen Punktwertes im mTDS zwischen Baseline und Woche 8 bezogen auf die 27 Patienten, welche Studie abschlossen (Mier et al., 2000) ..	55
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit .....	56
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Sicherheit> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Sicherheit> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012a) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b), (berichtete unerwünschte Ereignisse).....	59

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Sicherheit> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – schwere unerwünschte Ereignisse, basierend auf Zeller et al. (2012a) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b) .....	60
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Sicherheit> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch des Patienten in der Studie führte („discontinuation“), basierend auf Zeller et al. (2012a) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b).....	61
Tabelle 4-21: Häufig berichtete unerwünschte Ereignisse nach Mier et al. (2000) .....	62
Tabelle 4-22: Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens 1 signifikantem UE, pro Dosisstufe .....	63
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	68
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	69
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	70
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	72
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	73
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln – weitere Untersuchungen.....	84

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speichelns aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-41: Sicherheit – weitere Untersuchungen .....	87
Tabelle 4-42: Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b) .....	89
Tabelle 4-43: Unerwünschte Ereignisse bei Behandlung mit Glycopyrroniumbromid aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeller et al., 2012b) .....	91
Tabelle 4-44: Schwere unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b) .....	92
Tabelle 4-45: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b) .....	93
Tabelle 4-46: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch des Patienten in der Studie führten („discontinuation“), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b) .....	94
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der Todesfälle in Zeller et al. (2012b) aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b).....	95
Tabelle 4-48: Wirksamkeit von Sialanar® (GP) bei Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern mit einer neurologischen Grunderkrankung basierend auf den beiden RCT .....	100
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	105
Tabelle 4-50: Vergleich der Skalen zwischen den Antwortfragebögen von TDS und mTDS (eigene Darstellung nach Camp-Bruno et al. (1989) und Zeller et al. (2012b)).....	109
Tabelle 4-51: Beispiele für die Verwendung des TDS und mTDS in klinischen Studien (eigene Recherche) .....	110
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeller et al. (2012a) .....	135
Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mier et al. (2000) .....	139
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeller et al. (2012b) .....	142
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeller et al. (2012a) .....	149
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mier et al. (2000) .....	153
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für	157

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
Abbildung 2: (A) Ansprechrate in Prozent pro Gruppe definiert als $\geq 3$ Punkteänderung auf der mTDS Skala; (B) durchschnittlicher mTDS Punktwert (Mittelwert + SD) über die Zeit für die mITT Population, aus Zeller et al. (2012a), übersetzt.....	53
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	56
Abbildung 4: Prozentsatz der Studienteilnehmer mit mindestens einer Nebenwirkung nach unterschiedlicher Dosisstufe, aus Mier et al. (2000), übersetzt.....	63
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 6: Anteil der Responder nach 4 - 24 Wochen Behandlung mit GP (1 ml / 5 ml), aus Zeller et al. (2012b) .....	86

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS	funktionale ALS Bewertungsskala (ALS functional rating scale)
ALSFRS-R	überarbeitete, funktionale ALS Bewertungsskala (ALS functional rating scale)
ALT	Alanin-Aminotransferase
Am-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BA	Bioverfügbarkeit (bio-availability)
BE	Bioäquivalenz (bioequivalence)
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BSC	bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care)
bspw.	beispielsweise
BTX	Botulinumtoxin
bzw.	beziehungsweise
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CENTRAL	Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration (maximum concentration)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CPVS	zervikale perivaskuläre Sympathektomie (cervical perivascular sympathectomy)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid)
DC	Drooling Count
DEPI	Division of Epidemiology of Food and Drug Administration (FDA)
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter

DQ	Drooling Quotient
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESZ	Ergänzendes Schutzzertifikat (Supplementary Protection Certificate, SPC)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GP	Glycopyrroniumbromid / Glycopyrrolat
HK	Herz-Kreislauf
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i. m.	intramuskulär
IND	Investigational New Drug
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mBMRS	modifizierte Verhaltens- und Medizin Ratingskala (modified Behavioural and Medical Rating Scale)
MedDRA	Medical Dictionary of Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Miligramm
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
mITT	modifizierte ITT-Population
ml	Milliliter
mTDS	modifizierte 9-Punkte „Teachers Drooling Scale“
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria

NHS	National Health Service
OSS	Oral Secretion Scale
PK	Pharmakokinetische Eigenschaften
PT	Preferred Term
PUMA	Paediatric use marketing authorization
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SBA	Summary Bases for Approval
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SFR	Salivary Flow Rate
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
sog.	sogenannt
SSS	Sialorrhö Scoring Scale
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschte Ereignis (serious adverse event)
TDS	Teacher's Drooling Scale
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis (adverse event)
URTI	Infektion der oberen Atemwege (Upper Respiratory Tract Infection)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

## 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 0)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

#### **Fragestellung**

Ist für den Wirkstoff Glycopyrronium in der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „Best-Supportive-Care“ (BSC) ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) quantifizieren?

#### **Datenquellen**

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle relevanten Studien zu Sialanar® im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden. Des Weiteren wurden alle klinischen Studien, in

welchen Sialanar® Anwendung fand basierend auf einer systematischen Literatursuche identifiziert und aufgenommen. Ferner wurde eine Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), Europäische Union (EU) clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>), sowie der Studienergebnisdatenbank [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) (<http://www.clinicalstudyresults.org/>) durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Sialanar® wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit einer schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei chronischen neurologischen Erkrankungen
- Intervention: Sialanar®
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-029) die folgende ZVT für die vorliegende therapeutische Indikation bestimmt: „Best Supportive Care“. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a)
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe
- Vollpublikation verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Die Vollpublikationen mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien, wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Vorteil von Glycopyrroniumbromid (GP) zur Linderung der pathologischen Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern mit chronischen neurologischen Erkrankungen wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) festgestellt. Beides waren Studien mit einer Behandlungsdauer von jeweils 8 Wochen.

Die zentrale 8-wöchige Studie von Zeller et al. (2012a) wurde mit 38 Patienten durchgeführt und zeigte im primären Endpunkt eine signifikante Überlegenheit von GP gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion der Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern im Alter von 3 bis 16 Jahren. Die Dosistitration folgte dem Standardprinzip, wobei die Behandlung mit einer niedrigen Dosis beginnt, die allmählich gesteigert wird, bis Wirksamkeit und Verträglichkeit in einem akzeptablen Verhältnis stehen. Die initiale Dosis betrug dreimal täglich 0,02 mg / kg / Dosis, die alle 5 bis 7 Tage in Schritten von 0,02 mg / kg / Dosis erhöht wurde bis zu einer Höchstdosis von 0,1 mg / kg / Dosis (wobei die Höchstdosis von 3 mg dreimal täglich unabhängig vom Gewicht nicht überschritten werden sollte). Die Ansprechrate nach Woche 8 ( $\geq 3$  Punkte Verbesserung auf der modifizierten 9-Punkte Teacher's Drooling Scale (mTDS)) war signifikant höher bei GP (14 / 19; 73,7 %) im Vergleich zu Placebo (3 / 17; 17,6 %) ( $p = 0,0011$ ), mit Verbesserungen bereits ab 2 Wochen nach Behandlungsbeginn (52,6 % vs. 0 %;  $p = 0,0007$ ). Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer).

Die Studie von Mier et al. (2000), die an 39 Kindern im Alter von 4 Jahren und älter mit neurologischen Entwicklungsstörungen und schwerer Sialorrhö durchgeführt wurde, 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: 0,6 bis 2,4 mg in der Gruppe mit geringerem Gewicht und 1,2 bis 3,0 mg in der Gruppe mit höherem Gewicht. Der Punktwert im mTDS verbesserte (Abnahme im Punktwert bedeutet Verbesserung) sich linear mit steigender Dosis über die 4 - wöchige Titrationsperiode: die mittleren Punktwerte waren 6,0 bei Dosisstufe 1, 4,5 bei Dosisstufe 2, 3,6 bei Dosisstufe 3 und 2,6 bei Dosisstufe 4. Nach weiteren 4 Wochen war bei der höchsten Einzeldosis der mittlere Punktwert im mTDS weiter auf 2,3 gesunken. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit denen von Zeller et al. (2012a). Die mittleren mTDS Punktwerte verbesserten sich dosisabhängig über die ersten 4 Wochen mit entsprechenden dosisabhängigen Verbesserungen der Ansprechrate (in diesem Fall eine 4-Punkte-Verbesserung im mTDS

Punktwert). Von den 27 Probanden, die die Studie abschlossen, verbesserte sich bei 92,6 % der Punktwert im mTDS um mindestens 4 Punkte, wenn sie GP erhielten; nur 3 Studien-Abschließer hatten einen mTDS-Wert von 4,0 in Woche 8 (gelegentlich nass auf Lippen und Kinn) oder schlechter. Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 4 Punkten bedeuten, dass nur noch die Lippen häufig nass werden (mTDS-Punktwert 3; leicht).

Diese beiden randomisierten, doppelblinden Studien werden von einer Studie zur Sicherheit von GP von Zeller et al. (2012b) unterstützt. In dieser 24-wöchigen, offenen Studie wurde GP 137 Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren verabreicht. In Woche 24 waren 52,3 % (95 % Konfidenzintervall (KI), 43,7 % - 60,9 %) der Patienten Responder ( $\geq 3$  Punkt Reduktion im mTDS). Während den 6 Beobachtungszeitpunkten und über die gesamte 24 - wöchige Studienzeit lag der Anteil der Responder zwischen 40,3 % und 56,7 %.

Die Daten zeigen auch, dass die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (UE), die häufiger bei Patienten auftraten, die mit GP versus Placebo behandelt wurden, typische anticholinerge Effekte waren. Dazu gehörten trockener Mund / übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten, Verstopfung, Erbrechen, verstopfte Nase, Gesichtsrötung, Verhaltensänderungen, Harnverhalt und Durchfall. Diese Ereignisse traten mit einer Häufigkeit im Bereich von 10 % bis 40 % in der GP-Gruppe auf.

Das Sicherheitsprofil von Glycopyrronium als Wirkstoff ist gut etabliert und steht im Einklang mit dem anderer Anticholinergika. UE, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind über alle Studien hinweg konsistent. Das Auftreten von UE ist dosisabhängig. Da ein Titrationsschema für Sialanar<sup>®</sup> erforderlich ist, um beim einzelnen Patienten das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren, wird antizipiert, dass der Großteil der UE, die während der Dosistitration auftreten, durch eine individuelle Dosisanpassung gehandhabt werden können.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Vor der Zulassung von Sialanar<sup>®</sup> gab es für die Indikation der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen keine lizenzierten medikamentösen Behandlungsoptionen in Deutschland.

GP hat sich bei der Behandlung von Sialorrhö als sehr wirksam erwiesen. Diese Effekte sind für die behandelten Patienten von erheblicher klinischer Bedeutung.

Unerwünschte Ereignisse können durch klare und konsistente Patienteninformationen sowie Dosisanpassungen in Abstimmung mit dem behandelnden Arzt gehandhabt werden.

Der Zusatznutzen für Sialanar<sup>®</sup> sollte aufgrund der signifikanten klinischer Vorteile nach den gesetzlichen Bestimmungen des G-BA als beträchtlicher Zusatznutzen gewertet werden.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 0 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ist für den Wirkstoff Glycopyrronium in der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren?

Die Beantwortung dieser Frage mittels Methoden der evidenzbasierten Medizin ist das Ziel des vorliegenden Dokuments.

#### Patientenpopulation:

Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit einer schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) und chronischen neurologischen Erkrankungen.

#### Intervention:

GP ist eine wasserlösliche synthetische quartäre Ammoniumverbindung, die als kompetitiver Antagonist an muskarinischen Acetylcholinrezeptoren im autonomen Nervensystem wirkt. Bei Anwendung in den klinisch wirksamen und zugelassenen Dosen zeigt es eine geringe oder keine Aktivität an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die andere Hauptklasse von cholinergen Rezeptoren. GP wird seit mehr als 40 Jahren als ein systemisch verabreichter Arzneistoff verwendet, allerdings in Indikationen, die nicht der von Sialanar® entsprechen.. Proveca hat keine genauen Daten zum Zeitpunkt der Erstzulassung von GP in der EU, jedoch sind in der EU seit mindestens 1981 intravenöse GP-haltige Produkte verfügbar (Concordia International - formerly AMCo, 2016). Produkte mit einzunehmenden Tabletten als Darreichungsform wurden im Mai 2016 in Großbritannien mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil bewertet (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency UK, 2016). Derzeit werden injizierbare, orale und topische Darreichungsformen von GP in mehreren EU-Ländern lizenziert und vermarktet sowie seit einigen Jahren eine inhalative Formulierung zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Novartis Pharma GmbH, 2017).

Die pharmakodynamische Wirkung auf die Reduktion der Speichelsekretion bildet die medizinisch-wissenschaftliche Grundlage für die Produktzulassung von Sialanar®. Des Weiteren bildet dies auch die Grundlage dafür, dass bereits seit vielen Jahren in der EU GP für die Behandlung von Sialorrhö bei Kindern mit neurologischen Behinderungen off-label verwendet und empfohlen wird (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

#### Vergleichstherapie:

Der G-BA hat im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-029) folgende ZVT bestimmt:

Die ZVT für die symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen ist „Best-Supportive-Care“ (BSC).

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a) 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 et al. (2012a) und Mier et al. (2000) eine individuell patientenoptimierte Therapie der Sialorrhö angewendet wurde.

#### Endpunkte:

Ein patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speichelns und je nach Definition die daraus resultierende Ansprechrate. Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speichelns ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation (entweder in seiner modifizierten oder ursprünglichen Form als Teacher's Drooling Scale (TDS)) verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (Schwer: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; häufig). Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer). Eine Verbesserung um  $\geq 3$  Punkte kann als sehr patientenrelevant eingestuft werden und wurde in Studien als Kriterium zur Definition von Respondern verwendet ( $\geq 4$  Punkte in Mier 2000). Auch die S2k Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur Sialorrhö empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichen Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Ebenfalls als patientenrelevant werden die häufigsten Nebenwirkungen einer GP-Therapie erachtet. Die Sicherheit und Verträglichkeit kann durch körperliche Untersuchungen, 12-Kanal-Elektrokardiogrammen (EKG), klinische Laboruntersuchungen und Urinalysen beurteilt werden, die zu Studienbeginn und während der Beobachtungsphase oder bei Studienabbruch bewertet werden.

#### Studientypen:

Sialanar<sup>®</sup> wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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<sup>®</sup> 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).

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien zu GP bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten aus den beiden Zeller sowie der Mier Studie,

für die pädiatrische Verwendung von GP zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen. Darüber hinaus liegen umfangreiche klinische Erfahrungen mit systematischer Exposition an Kindern für die derzeit zugelassenen Indikationen vor.

Die Wirkung von GP zur Verminderung der Speichelsekretion ist seit 40 Jahren bekannt. GP hat eine lange Geschichte in der Anwendung als präoperatives Anticholinergikum in der Anästhesie und bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Außerhalb Deutschland wird es auch zur Behandlung von Hyperhidrose (abnormal gesteigertes Schwitzen), als Zusatztherapie bei der Behandlung von Magengeschwüren oder bereits zur Behandlung der Sialorrhö angewandt.

Bei der Behandlung von Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen hat sich GP ebenfalls als sehr wirksam erwiesen. Diese Effekte sind für die behandelten Patienten von erheblicher klinischer Bedeutung und wurden in zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Studien sowie einer einarmigen Open-Label Studie nachgewiesen. Zudem hat Evidenz aus der klinischen Praxis der letzten 10 Jahre in Großbritannien gezeigt, dass die Sialorrhö in der definierten Zielpopulation mit GP angemessen kontrolliert werden kann. Die PUMA Zulassung für Sialanar® basiert auf einer Zulassung 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)

Die Konzentration von GP in Sialanar® unterscheidet sich von der Konzentration des in der Studie von Zeller 2012a und Zeller 2012b verwendeten Testprodukts, welches auf dem in den USA bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen im Alter von 3 bis 16 Jahren zur Behandlung von schwerer Sialorrhö zugelassenen Arzneimittel Cuvposa® (Glycopyrrolat zur oralen Einnahme, 1mg/5ml) basierte. Da es jedoch – wie auch mit der EMA im Rahmen des PUMA-Prozesses vereinbart - aufgrund der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (Mier et al., 2000, Zeller et al., 2012a, Zeller et al., 2012b) unethisch wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien zu initiieren, führte Proveca eine Cross-over-Studie (zweistufig offen, Einzeldosis, zwei Perioden, zwei Sequenzen) an 66 gesunden Freiwilligen durch (PRO/GLY/001) (Proveca Ltd., 2014), um die Bioverfügbarkeit von GP in Sialanar® mit dem in Zeller 2012a und Zeller 2012b verwendeten Testprodukt zu vergleichen und so auf die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten von Zeller 2012a und Zeller 2012b Bezug nehmen zu können. Basierend auf dem in dieser Studie gemessenen und erwarteten Unterschieds in der Bioverfügbarkeit wurde ein Populations-PK-Modell entwickelt, welches in einer um 20% geringeren GP-Dosis von Sialanar® im Vergleich zu Cuvposa® resultierte. Zudem bildete es die Grundlage für das im Vergleich zu Zeller 2012a und Zeller 2012b angepasste Dosierungsschema von Sialanar® und erlaubt, auf die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten von Zeller 2012a und Zeller 2012b Bezug zu nehmen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Population	E1: Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit einer schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) und chronischen neurologischen Erkrankungen <sup>a</sup>	A1: Andere Indikationen
Intervention	E2: Sialanar® (Glycopyrroniumbromid)	A2: Behandlung mit anderen Therapeutika
	BSC	
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	
Endpunkte	<b>E3: Morbidität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechrare basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln</li> </ul> <b>E3: Unerwünschte Ereignisse</b>	A3: Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Studientyp	E4: Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	A4: Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe
Publikationstyp	E5: Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte <sup>b</sup>	A5: Poster und Abstracts
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	
Sprache	E6: Englisch, Deutsch	A6: Andere Sprachen
<sup>a</sup> Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. <sup>b</sup> Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.		

#### **Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:**

## Population

Die oben beschriebene Population entspricht der für Sialanar® zugelassenen Population.

## Intervention

Die pharmakodynamische Wirkung auf die Reduktion der Speichelsekretion bildet die medizinisch-wissenschaftliche Grundlage sowohl für die Zulassung von Sialanar® als auch die Grundlage dafür, dass bereits seit mehr als zehn Jahren in der EU GP für die Behandlung von Sialorrhö bei Kindern mit neurologischen Behinderungen off-label verwendet wird.

## Vergleichstherapie

Bis zur Zulassung von Sialanar® waren zur Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen 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 RCT Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) eine individuell patientenoptimierte Therapie der Sialorrhö angewendet wurde.

## Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b, Sozialgesetzbuch V, 2017) auf patientenrelevante Zielgrößen in der zugrundeliegenden Krankheit vor allem auf die Morbidität Bezug genommen werden.

## Studiendauer

Es wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

## Studientyp

Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps vorgenommen.

## Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte verfügbare Evidenz zu finden, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

### **4.2.3 Informationsbeschaffung**

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 0 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### **4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### **4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche**

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Ein erfahrener Medizinbibliothekar entwickelte die Suchstrategie basierend auf dem PICOS Modell (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Zielgröße und Studiendesign) mit dem Fokus auf Sialorrhö, Speicheln, chronische neurologische Erkrankungen und Glycopyrroniumbromid (GP). Er führte die Suche in jeder Datenbank durch, dabei wurden im Review Artikel in Englisch und Deutsch berücksichtigt. Alle Artikel bis zum Jahre 1997 wurden berücksichtigt.

Diese Facetten wurden unter Verwendung der Booleschen Operatoren "OR" und "AND" kombiniert, um die endgültige Suchstrategie für jede Datenbank von Interesse zu erhalten.

Die Suchstrategie wurde mithilfe einer Reihe von Index- und Freitextbegriffen entwickelt, um einen hohen Anteil relevanter Artikel zu gewährleisten. Die Suchstrategie wurde weit gefasst, um sicherzustellen, dass eine große Anzahl von Artikeln abgerufen wurde.

Der Suchplan beinhaltete sowohl die elektronische als auch die manuelle Suche in folgenden Datenbanken:

- Embase (OvidSP).
- MEDLINE and MEDLINE In-Process Citations & Daily Update (OvidSP).
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Zwei Gutachter bestimmten die Eignung der Studien. Ein Gutachter, indem er die Titel und Zusammenfassungen der durch die Suche identifizierten Ergebnisse las und der zweite

Gutachter führte eine Qualitätsprüfung durch, um die korrekte Aufnahme und den Ausschluss der Studien zu verifizieren. Der zweite Gutachter überprüfte die Eignung aller eingeschlossenen Studien mit einer 25 % - Stichprobe von ausgeschlossenen Studien im Vergleich zu den Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Volltextartikel, die mit den Einschlusskriterien konform waren, wurden beschafft. Jede Studie wurde in einem Volltext-Review von zwei Autoren bewertet. Der erste Gutachter hat alle Volltexte überprüft und der zweite Gutachter hat die Entscheidungen aller ein- und ausgeschlossenen Zitate bestätigt. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltexts ausgeschlossenen Studien werden zusammen mit dem Ausschlussgrund dokumentiert.

Im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet in öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>) sowie der Studienergebnisdatenbank [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) (<http://www.clinicalstudyresults.org/>).

Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Gesucht wurde mit Wirkstoff Glycopyrronium in unterschiedlichen Schreibweisen ohne Einschränkung auf die Indikation und unter Einschränkung auf Patienten < 18 Jahren.

Ausgangspunkt der Suche war das Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert wurden, wurden mit den in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) identifizierten Studien abgeglichen und Mehrfachnennungen bei der Suche wurden zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettentprüfung).

Die Resultate wurden von zwei Gutachtern unabhängig auf ihre Relevanz überprüft, ob sie in der Indikation schwere Sialorrhö durchgeführt wurden und anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3. beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß 4.2.3.3 ergibt, wird anhand der in Abschnitt 0 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Volltextpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z. B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

### **Bewertung des Verzerrungspotentials**

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

#### **A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### **B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Version 5.0 wird das

Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurde gemäß des CONSORT-Statements beschrieben. Für diese Studien wurde der Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dargestellt. Die einarmige Studie nach Zeller et al. (2012b) wurde anhand des TREND-Statement dargestellt (Des Jarlais et al., 2004).

Relevante Informationen und Daten wurden hierfür den jeweiligen Publikationen entnommen. Die ausführliche Beschreibung und Darstellung befinden sich in Anhang 4-E.

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Sialanar® wird anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben.

##### **Patientencharakteristika**

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Künstliche enterale Ernährung über eine Sonde
- Neurologische Grunderkrankung
- Ort der pflegerischen Versorgung
- Vorbehandlung mit GP

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

**Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) der Sialorrhö**

Ein patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speichelns und je nach Definition die daraus resultierende Ansprechrate. Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speichelns ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation (entweder in seiner modifizierten oder ursprünglichen Form als TDS) verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (sehr schwer: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; häufig). Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer). Eine Steigerung um  $\geq 3$  Punkte kann als sehr patientenrelevant eingestuft werden und wurde in Studien als Kriterium zur Definition von Respondern verwendet ( $\geq 4$  Punktwerte in Mier 2000). Auch die S2k Leitlinie der AWMF zur Sialorrhö empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichem Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

### Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten aller berichteten UE werden in diesem Dossier dargestellt. UE sind ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der therapiebedingten Morbidität.

Sicherheitsendpunkte in einer Studie sind per se wenig verzerrt. Mit der Auswertung mittels Raten ist zudem eine weniger verzerrungsanfällige Analyse in einem einarmigen Studiendesign gewählt (anders als z. B. Time-to-event).

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden. Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die in der systematischen Literatursuche identifizierten randomisierten klinischen Studien beinhalteten unterschiedliche Wirksamkeitsparameter bzw. nutzen teilweise nicht näher definierte Punktwerte für die Erfassung des Speicheln.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf die Durchführung studienübergreifender Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, wenn die Anzahl der randomisierten kontrollierten Studien, die in diese Nutzenbewertung eingehen, kleiner/gleich zwei ist und bezüglich des Studiendesigns und Patientencharakteristika miteinander vergleichbar sind. Dies liegt in diesem Zusammenhang nicht vor.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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).

Unerwünschte Ereignisse, die nach der Verabreichung von GP beobachtet und nach Geschlecht und / oder Ethnie stratifiziert wurden, sind in der öffentlich zugänglichen Literatur nicht verfügbar. Für die spezifische Anwendung von GP in der vorgeschlagenen Indikation und in der pädiatrischen Zielpopulation wurden UE von Zeller et al. (2012a), Zeller et al.

(2012b) und Mier et al. (2000) berichtet. Ähnlich wie in den allgemeinen wissenschaftlichen Berichten über GP wurde in diesen Studien keine Stratifikation bezüglich der Art oder Häufigkeit von UE nach Geschlecht und / oder Ethnie veröffentlicht, und es wurden keine Unterschiede bzgl. Geschlechts- und / oder Ethnie berichtet.

Zudem berichten derzeit gültige medizinische Leitlinien für die Verwendung von GP bei Sialorrhö bei Kindern keine besonderen Indikationen, Kontraindikationen und / oder Warnungen im Zusammenhang mit Geschlecht und / oder Ethnie bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse (Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, 2014).

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Pharmakokinetik von GP wurde in der wissenschaftlichen Literatur nicht berichtet (Garnock-Jones (2012), welche die Daten in der FDA-Zusammenfassung überprüfte und die Grundlage für die Genehmigung von GP zur Behandlung von Kindern mit einer schweren Sialorrhö und einer neurologischen Grunderkrankung waren, erwähnt nicht einen geschlechtsbedingten Unterschied, und die Produktinformationen für dieses Medikament zeigen nicht, dass ein solcher Unterschied besteht. Proveca ist daher der Meinung, dass das Geschlecht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition mit GP hat.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen (Gartlehner und Moore, 2008, Sutton et al., 2008, Song et al., 2009, Salanti et al., 2009). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sialanar<sup>®</sup> wird mit der ZVT in randomisierten Studien verglichen, weshalb kein indirekter Vergleich durchzuführen ist.

---

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von GP bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhaltet und diese Kinder unnötig leiden müssten, um an diesen Studien teilzunehmen. Proveca vertritt die Auffassung, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von GP zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen. Darüber hinaus liegen umfangreiche klinische Erfahrungen mit systematischer Exposition an Erwachsenen und Kindern für die derzeit zugelassenen Indikationen vor. Eine Überprüfung dieser Daten ist in der zugrundeliegenden Einreichung als unterstützende Evidenz enthalten.

Stand von Tabelle 4-1 ist der 15. März 2018.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht anwendbar	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer*

verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

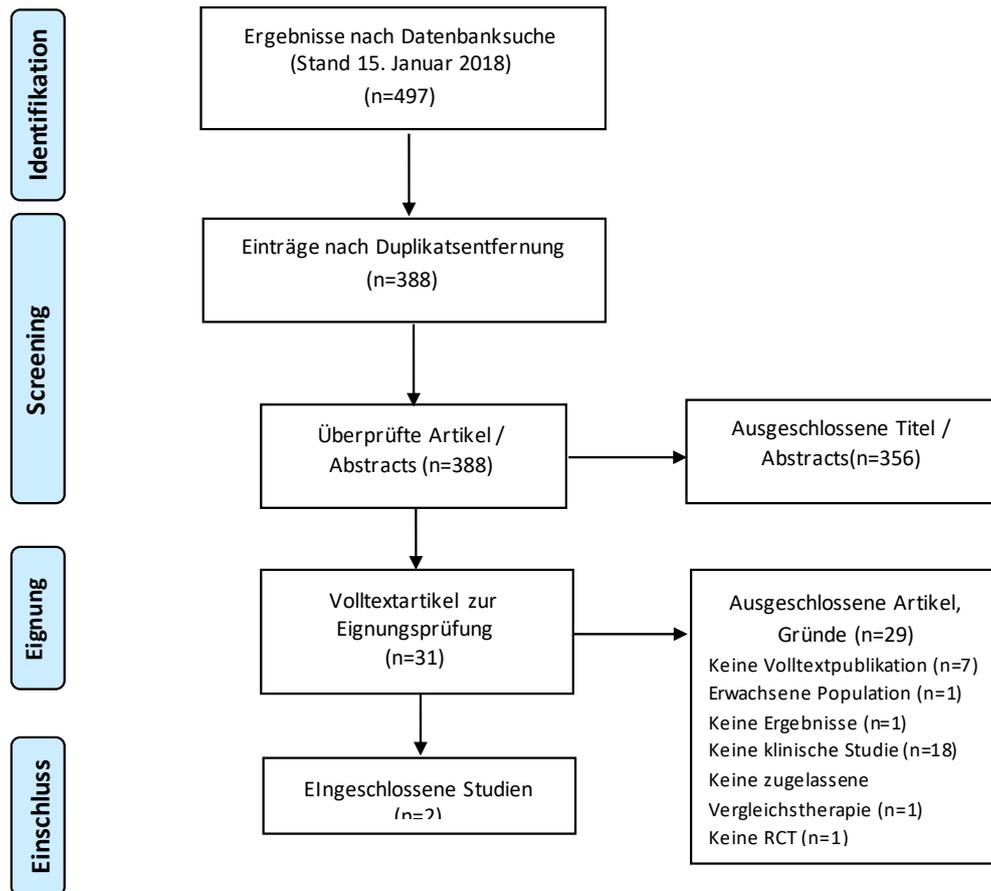


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde zuletzt am 15. Januar 2018 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete MEDLINE, Embase und CENTRAL, worüber 496 potentielle Artikel identifiziert wurden.

Nach der Entfernung von 109 Duplikaten blieben 387 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach der Titel und Abstract Bewertung wurden 356 Artikel ausgeschlossen, sodass 30 Volltextartikel überprüft wurden. Von diesen wurden weitere 28 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen. Häufigste Gründe des

Ausschlusses waren dabei das Nichtvorliegen einer klinischen Studie (n = 18) und das Nichtvorhandensein einer Volltextpublikation (n = 7).

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

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine Ergebnisse				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche wurde zuletzt am 15. Januar 2018 durchgeführt. Bei der Suche wurde keine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert.

**4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte Studien des pharmazeutischen Unternehmers 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
Zeller et al. (2012a)	ja	nein	ja	nein	nein	ja [Zeller et al. (2012a)]
Mier et al. (2000)	ja	nein	ja	nein	nein	ja [Mier et al. (2000)]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Sialanar<sup>®</sup> wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von GP bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um an diesen Studien teilzunehmen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oral zu verabreichendem GP zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

Die Studie Zeller et al. (2012a) sowie Mier et al. (2000) sind randomisierte kontrollierte Studien, welche GP mit Placebo bei Kindern verglichen und wurden deshalb in den Studienpool aufgenommen.

#### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.*

*Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Zeller et al. (2012a)	Randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III Studie	Kinder im Alter zwischen 3 und 16* Jahren mit einer chronischen neurologischen Erkrankung und einer schweren Sialorrhö *Anmerkung: 38 Patienten im Alter 3- 23 wurden initial ausgewählt, aber nur 36 Patienten im Alter von 3-16 gingen in die Analyse ein Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn das Ausmaß des Speichelns die Feuchtigkeit der Lippen und des Kinns war, aber ihre Kleidung an den meisten Tagen nicht feucht wurde; wenn sie GP-Flüssigkeit innerhalb von ungefähr 24 Stunden nach Beginn der Behandlung	GP: n=20 Placebo: n=18  17 von 19 Patienten beendeten die Studie	8 Tage Auswaschphase (wenn Anticholinergika, Cholinergika oder Anti-sialogene Substanzen in Medikation) 8 Wochen Behandlungsphase bestehend aus: 4 Wochen Titrationsphase 4 Wochen Erhaltungsphase Durchschnittliche Medikationsdauer: 55,4 Tage	USA (10 Studienzentren) November 2002 bis April 2007 Studiendauer (erster Patient gescreened bis letzter Patient abgeschlossen): ca. 4,5 Jahre	<b>Primärer Endpunkt:</b> Ansprechrate definiert als $\geq 3$ Punktwerte Verbesserung im mTDS <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Täglicher mittlerer mTDS-Punktwert in Woche 2, 4 und 6 Anteil Studienabbrucher wegen mangelnder Wirkung Globale Gesamtbewertung bzgl. des Nutzens der Therapie mittels einer 5-Punkte Likert-Skala in Woche 8 oder bei letzter Visite mBMRS-Punktwert (modifizierte Verhaltens- und medizinische

		<p>verwendet hatten; wenn sie innerhalb von drei Plasmahalbwertszeiten des Medikaments vor dem Ausgangsbeginn anticholinerge oder cholinerge Medikamente verwendet hatten, die laut Protokoll verboten waren; oder wenn sie gesundheitliche Probleme hatten, bei denen eine anticholinerge Therapie oder eine Behandlung mit der Studienmedikation kontraindiziert waren.</p>				<p>Bewertungsskala) Anzahl und Art unerwünschter Ereignisse</p>
<p>Mier et al. (2000)</p>	<p>Doppel-verblindete, placebo kontrollierte, randomisierte, crossover Studie</p>	<p>Kinder im Alter von 4 Jahren und älter mit neurologischen Entwicklungsstörungen und schwerer Sial- lorrhö</p>	<p>39 Patienten  27 von 39 Patienten beendeten die Studie</p>	<p>1 Woche medikationsfreie Beobachtungsphase 8 Wochen Behandlungsphase (Arzneimittel oder Placebo), davon 4 Wochen Titrationsphase und 4 Wochen Erhaltungsphase 1 Woche Auswasch- und 1 Woche Beobachtungsphase 8 Wochen langer</p>	<p>USA (2 Studienzentren)</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Das Speicheln wurde unter Verwendung des mTDS bewertet. <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Präsenz / Abwesenheit von UE aus einer definierten Liste von 15 Ereignissen, die auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel)</p>

	reziproker Studienarm-Arm (GP-Gruppe aus ersten Behandlungsphase erhält Placebo, die Placebo-Gruppe aus der ersten Behandlungsphase erhält GP)	klassifiziert werden und als maßgeblich angesehen werden, wenn sie als "ziemlich viel" oder "sehr viel" eingestuft wurden und zugleich bei der Ausgangsuntersuchung nicht vorhanden waren.
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GP	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Zeller et al. (2012a)	Die anfängliche Behandlungsdosis wurde basierend auf dem Körpergewicht berechnet und bei der Randomisierungsvisite zugewiesen. Anfangsdosis: 0,02 mg/kg dreimal täglich; planmäßige Titration über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zur Dosis mit optimalen Ansprechen auf die Therapie, mit einer Maximaldosis von 0,1 mg/kg bzw. 3 mg dreimal am Tag.	Placebo dreimal täglich und nach Zeitplan über einen Zeitraum von 4 Wochen	Patienten wurden prospektiv innerhalb von 3 Wochen nach der Dosierung gescreent. Diejenigen, die anti-sialogene Verbindungen oder andere Medikamente mit anticholinerg oder cholinerg Aktivität erhielten, unterzogen sich vor Beginn der Behandlung einer Auswaschphase, beginnend 8 Tage vor der Randomisierung.
Mier et al. (2000)	GP (zerkleinerte GP-Tabletten) in Kapseln oder Kapseln (mit Placebo), dreimal täglich (morgens, früher Nachmittag, abends)  <u>Kinder mit einem Gewicht von &lt;30 kg:</u> Anfangsdosis in Woche 1 0,6mg und wöchentliche Erhöhung auf 1,2 mg, 1,8 mg, bzw. 2,4 mg; danach 4 Wochen Weiterführung der maximalen Dosis  <u>Kinder mit einem Gewicht von &gt;30 kg</u> Anfangsdosis in Woche 1 1,2 mg und wöchentliche Erhöhung auf 1,8 mg, 2,4 mg, bzw. 3,0 mg; danach 4 Wochen Weiterführung der maximalen Dosis	Kapseln, mit Placebo dreimal täglich ( morgens, früher Nachmittag, abends)	Nach einer ersten körperlichen Untersuchung und einer einwöchigen medikationsfreien Beobachtungszeit wurde jedes Kind randomisiert entweder dem Arzneimittel- oder Placebo-Behandlungsarm zugewiesen, von denen jeder 8 Wochen lang war. Am Ende des ersten Arms gab es eine 1-wöchige Auswaschperiode und eine zweite Woche lange Beobachtungszeit, gefolgt von dem ebenfalls 8 Wochen langen reziproken Arm.

Die Dosen erhöhten sich entsprechend dem Zeitplan, wenn keine UE auftraten oder wenn die gewünschte Trockenheit, wie von den Eltern definiert, erreicht wurde.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	Probleme bei oraler Ernährung (%)	Ort der pflegerischen Versorgung (%)	Vorbehandlung mit Glycopyrroniumbromid (%)
Zeller et al. (2012a) GP	20	10,2 (3,8)	31,6 / 68,4	52,6	89,5 / 10,5	15,8
Placebo	18	8,7 (4,0)	47,1 / 52,9	47,1	94,1 / 5,9	17,6
Mier et al. (2000)	39	10 Jahre, 9 Monate	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

In Zeller et al. (2012a) wurden die Patienten prospektiv innerhalb von 3 Wochen nach der Dosierung gescreent. Diejenigen, die anti-sialogene Verbindungen oder andere Medikamente mit anticholinergem oder cholinergem Wirkung erhielten, unterzogen sich vor Beginn der

Behandlung einer Auswaschphase, beginnend 8 Tage vor der Randomisierung. Die Studienmedikation wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zur Dosis mit einem optimalen Ansprechen auf die Therapie titriert, wonach die Patienten für weitere 4 Wochen bei dieser Dosis blieben.

In der Doppelblindstudie von Zeller et al. (2012a) wurden bezüglich der Ansprechrate in Woche 8 keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Untergruppen gefunden, die auf FDA-definierten Ethnienkategorien (Asiatisch, Afroamerikanisch, Kaukasisch / Spanisch, Kaukasisch / Nicht-Spanisch) basieren (Garnock-Jones, 2012).

In Mier et al. (2000) werden Responder auf GP durch eine Differenz im mittleren Ausgangspunktwert im mTDS von 4-Punkten definiert. In Zeller et al. (2012a) war die Differenz auf 3-Punkte festgelegt. Da beide Unterschiede einen klinisch bedeutsamen Unterschied aufzeigen, können die Ergebnisse nicht absolut miteinander kombiniert, aber im Trend zusammen betrachtet werden.

Grundsätzlich liegen weniger Informationen aus der Studie Mier et al. (2000) im Vergleich zu Zeller et al. (2012a) vor, was einen genaueren Vergleich der Studien verhindert.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Zeller et al. (2012a)	ja	unklar	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
Mier et al. (2000)	ja	unklar	ja	ja	Ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

Eine adäquate Umsetzung der Randomisierungssequenz, sowie eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann in beiden Studien grundsätzlich angenommen werden. Verblindungsaspekte bleiben zum größten Teil unklar, da diese nicht in der Tiefe veröffentlicht wurden. Grundsätzlich können durch das Design als randomisierte, kontrollierte Studie beide Studien als wahrscheinlich niedrig verzerrt betrachtet werden.

Allerdings wurden bereits vor der Prokolländerung der ITT Analysegruppe, welche nur Patienten unter 18 Jahren berücksichtigte, zwei Patienten zur Behandlung randomisiert. Diese Patienten erfüllten nicht mehr die adjustierten Einschlusskriterien. Daher wurde die Wirksamkeit in einer modifizierten ITT-Population (mITT) bewertet, die als alle randomisierten Patienten definiert wurde, die innerhalb des Altersbereichs des endgültigen, geänderten Protokolls lagen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Folglich wurden diese beiden Patienten in die Sicherheitsanalysen einbezogen, jedoch nicht in die Wirksamkeit. Dementsprechend geht der Antragssteller davon aus, dass die modifizierte ITT Beachtung eingehalten wurde und keine Verzerrung vorliegt.

In der Studie Zeller et al. (2012a) wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in eine GP-Gruppe (dreimal täglich GP) oder in eine Placebo-Gruppe (Placebo-Lösung-ähnlich in Farbe und Geschmack wie GP) randomisiert. Während der ersten 4 Wochen wurde die Dosis wöchentlich bis zur Dosis mit optimalen Ansprechen auf die Therapie titriert, wobei basierend auf dem Gewicht 1,5 - 3,0 mg pro Dosis, die Dosis nicht überschritten wurden und die optimale tolerierte Dosis in Woche 4 erreicht wurde. Fünf Dosierungsstufen (0,02 mg / kg dreimal täglich, 0,04 mg / kg dreimal täglich, 0,06 mg / kg dreimal täglich, 0,08 mg / kg dreimal täglich und 0,1 mg / kg dreimal täglich) wurden evaluiert. Nachdem die optimale Dosis erreicht wurde, erhielten die Patienten weiterhin die gleiche Medikation und die gleiche Dosis für insgesamt 8 Wochen.

Da von Patienten, die Placebo erhalten, erwartet wird, dass sie weiterhin chronisches Speicheln haben, wurde das Pflegepersonal von Patienten dieser Gruppe ausdrücklich dazu aufgefordert, die Patienten bis mindestens zum Ende der vierwöchigen Titrationsperiode in der Studie zu halten.

Das in den Studien von Zeller 2012a und Zeller 2012b verwendete Testprodukt basierte auf dem in den USA bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen im Alter von 3 bis 16 Jahren

zur Behandlung von schwerer Sialorrhö und aufgrund dieser Studien zugelassenen Arzneimittel Cuvposa® (Glycopyrrolat zur oralen Einnahme, 1mg/5ml).

Proveca ist nicht mit dem Entwicklungsplan von Cuvposa® vertraut. Es sollte jedoch Erwähnung finden, dass im Medical Review in der Summary Bases for Approval (SBA) für Cuvposa® auf der FDA-Website festgestellt wurde, dass "der Sponsor aus strategischen Geschäftsgründen zu dem Schluss gekommen ist, dass er das Investigational New Drug (IND) nicht weiterentwickelt, sofern, sie nicht den Orphan-Drug-Status erhalten würden". Der Sponsor reichte seinen Antrag auf Zulassung als Arzneimittel für seltene Leiden bei der FDA ein, nachdem die Studie von Zeller et al. begonnen hatte. Die erteilte Orphan Indikation lautete "Behandlung von pathologischem (chronisch mittelschwerem bis schwerem) Speichelfluss bei pädiatrischen Patienten" (Zeller et al., 2012a). In den USA schätzt die FDA die Obergrenze der pädiatrischen Altersspanne auf < 17 Jahre (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2013). Zwei bereits in die Studie randomisierte Probanden waren älter. Eine nachfolgende Protokolländerung beschränkte die Obergrenze der geeigneten Altersgruppe auf 16 Jahre (verstanden als <17 Jahre). Die primäre Analyse der Wirksamkeit, die in der Veröffentlichung der Studie vorgestellt wurde, basierte auf dieser oberen Grenze, daher wurden zwei Probanden ausgeschlossen. Diese beiden Patienten wurden jedoch in die Sicherheitsanalysen einbezogen.

Proveca stellt fest, dass bei einem Worst-Case-Szenario, bei dem der zu GP randomisierte Patient als Non-Responder gilt und der Proband der zum Placebo randomisiert wurde als Responder jeweils zu Ansprechraten ( $\geq 3$  Punkte Reduktion bei mTDS) von 70,0 % (14 / 20) bzw. 22,2 % (4 / 18), führte. Eine einfache visuelle Untersuchung legt nahe, dass dieses Ergebnis auch statistisch hoch signifikant gewesen wäre.

Proveca weist darauf hin, dass die Studie von Zeller et al. (2012a), die nach den Richtlinien der Good Clinical Practice durchgeführt wurde, die entscheidenden Daten für den Zulassungsantrag bei der FDA für Cuvposa® lieferte. Die FDA hat eine Zulassung für Cuvposa® erteilt (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010a). Proveca geht davon aus, dass die FDA zu einer anderen Schlussfolgerung bezüglich der Zulassungseignung von Cuvposa® gekommen wäre, wenn die Einbeziehung der zwei älteren Probanden das Ergebnis verändert hätte.

Mier et al. (2000) führten eine doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Dosisfindungsstudie durch, um die Sicherheit und Wirksamkeit von GP bei der Behandlung von Kindern mit Sialorrhö und mit neurologischen Entwicklungsstörungen zu bestimmen. Die Studie schloss Kinder ab 4 Jahren ein. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 10,75 Jahre (Bereich: 4,3 - 19 Jahre). Das Gewicht der Patienten beim Einschluss reichte von 11,5 kg bis 61,9 kg. Es wurden verschiedene GP-Dosierungsschemata verwendet, welche auf dem Gewicht der Probanden vor Beginn der Behandlung (Baseline) basierten und denen eine Dosierungsfrequenz von dreimal täglich gemeinsam war.

Die Dosen wurden wöchentlich über 4 Wochen bis zu einer maximalen Dosis erhöht, die dann für weitere 4 Wochen fortgesetzt wurde. Die Dosen wurden gemäß diesem Schema

erhöht, sofern keine UE auftraten oder wenn der gewünschte Salivations-Status erreicht wurde.

Oral zu verabreichendes GP wurde von dem Studienapotheker als Magistralrezeptur hergestellt und bestand aus einer verkapselten (Gelatine) Darreichungsform mit zerkleinerten, in den USA kommerziell erhältlichen Robinul® - Tabletten. Die Ansonsten identische Placebo-Gelatinekapseln enthielten Lactosepulver oder Cellulose. Diese Verfahren waren notwendig, um die Behandlung verblindet zu halten, da Placebotabletten nicht verfügbar waren. Bei Kindern, welche die Kapseln nicht schlucken konnten, wurden die Eltern / pflegende Person angewiesen, die Kapsel auseinanderzunehmen und den pulverisierten Inhalt in die Nahrung des Kindes zu geben.

Nach einer initialen medikationsfreien Beobachtungsperiode von 1 Woche wurden den Probanden jeweils, entweder GP oder Placebo, für einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen zugeteilt. Am Ende der ersten Periode gab es eine 1 - wöchige Auswaschphase, gefolgt von einer zweiten einwöchigen Beobachtungsperiode und einem weiteren 8 - wöchigen Behandlungszeitraum bei dem die vormalige Placebo-Gruppe GP erhält und umgekehrt.

Das Speicheln wurde unter Verwendung des mTDS bewertet. Alle Bewertungen wurden am Nachmittag, 2 Stunden nach einer Einnahme durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf den 27 (69 %) Probanden, die die Studie abgeschlossen hatten; Die Mehrzahl der Studienabbrüche (8/12, davon 67 %, 7 / 8, im GP-Arm) waren auf Nebenwirkungen zurückzuführen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	< Ansprechrate basierend auf der Veränderung des Speicheln >	<Sicherheit>
Zeller et al. (2012a)	nein	nein	ja	ja
Mier et al. (2000)	nein	nein	ja	ja

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln > – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Endpunkt &lt; Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln &gt;

Studie	Operationalisierung
Zeller et al. (2012a)	Ein patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speicheln und je nach Definition die daraus resultierende Ansprechrate. Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (sehr schwer: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; häufig). Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer). Auch die S2k Leitlinie der AWMF zur Sialorrhö empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichem Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).
Mier et al. (2000)	Mier et al. (2000) nutzten ebenfalls den mTDS. Da es hierzu keine weiteren Definitionen in Mier et al. (2000) gab, wird die Definition aus Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) genutzt.  Ein patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speicheln und je nach Definition die daraus resultierende Ansprechrate. Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation (entweder in seiner modifizierten oder ursprünglichen Form als TDS) verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (häufig: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; regelmäßig). Die Punktwerte werden dabei mit einer $\geq 4$ Steigerung als sehr patientenrelevant anerkannt. Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 4 Punkten bedeuten, dass nur noch die Lippen häufig nass werden (mTDS-Punktwert 3; leicht). Auch die S2k Leitlinie der AWMF zur Sialorrhö empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichem Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln > in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Zeller et al. (2012a)	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Mier et al. (2000)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide zugrundeliegenden Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien und grundsätzlich niedrig verzerrt. Bei der Verblindung der Endpunkterheber bleibt es in Zeller et al. (2012a) unklar, da diese Information nicht berichtet wurde.

Ein patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speicheln und je nach Definition die daraus resultierende Ansprechrate. Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation (entweder in seiner modifizierten oder ursprünglichen Form als TDS) verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speicheln) bis 9 (sehr schwer: Kleidung, Hände, Gegenstände werden nass; häufig). Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer). Eine Steigerung um  $\geq 3$  Punkte kann als sehr patientenrelevant eingestuft werden und wurde in Studien als Kriterium zur Definition von Respondern verwendet ( $\geq 4$  Punktwerte in Mier 2000). Auch die S2k Leitlinie der AWMF zur Sialorrhö empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichen Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speicheln > aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Woche 1 (%)	Woche 2 (%)	Woche 3 (%)	Woche 4 (%)	Woche 6 (%)	Woche 8 (%)
Zeller et al. (2012a)						
GP	n.a	52,6	n.a.	57,9	68,4	73,7
Placebo		0		17,6	11,8	17,6
Mier et al. (2000) (GP)	12,0	38,0	54,0	54,0	n.a.	81,0*

\* bei höchster individuell tolerierter Dosis

### **Zeller et al. (2012a):**

In Woche 8 zeigten 14 von 19 Patienten (73,7 %) im Studienarm mit GP und drei von 17 (17,6 %) in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung des mTDS-Wertes von mindestens 3 Punkten ( $p = 0,0011$ , Fisher's Exact Test; Abbildung 2 (A)). Ein vorteilhafter Effekt von GP wurde bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet (52,6 %;  $p = 0,0007$ ), wobei der Anteil an Respondern bis Woche 8 kontinuierlich anstieg (Abbildung 2 (B)). Die durchschnittlichen Verbesserungen des mTDS-Wertes in Woche 8 waren 3,94 Punkte (Standardabweichung (SD): 1,95, 95 % Konfidenzintervall (KI): 2,97 - 4,91, Median: 4,30 Punkte) im Studienarm der GP und 0,71 Punkte (SD: 2,14, 95 % KI): -0,43 -1,84, Median: 0,25 Punkte) im Placebo-Arm ( $p = 0,0001$ ) (Abbildung 2 (B)). Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung von im Mittel 3 Punkten bedeuten, dass Lippen und Kinn nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 4; mittelschwer).

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede wurden bei der Beurteilung der Studienmedikation durch den Prüfarzt als auch durch die Eltern / pflegende Person beobachtet. Bei Patienten im Studienarm mit GP stimmten 84,2 % der Prüfarzte und 100 % der Eltern / pflegende Person der Aussage zu, dass sich die Behandlung lohnte, verglichen mit 41,2 % der Prüfarzte ( $p = 0,0140$ ; Fisher's exact Test) und 56,3 % der Eltern / pflegende Person ( $p = 0,0017$ ; Fisher's exact test) von Patienten in der Placebo-Gruppe.

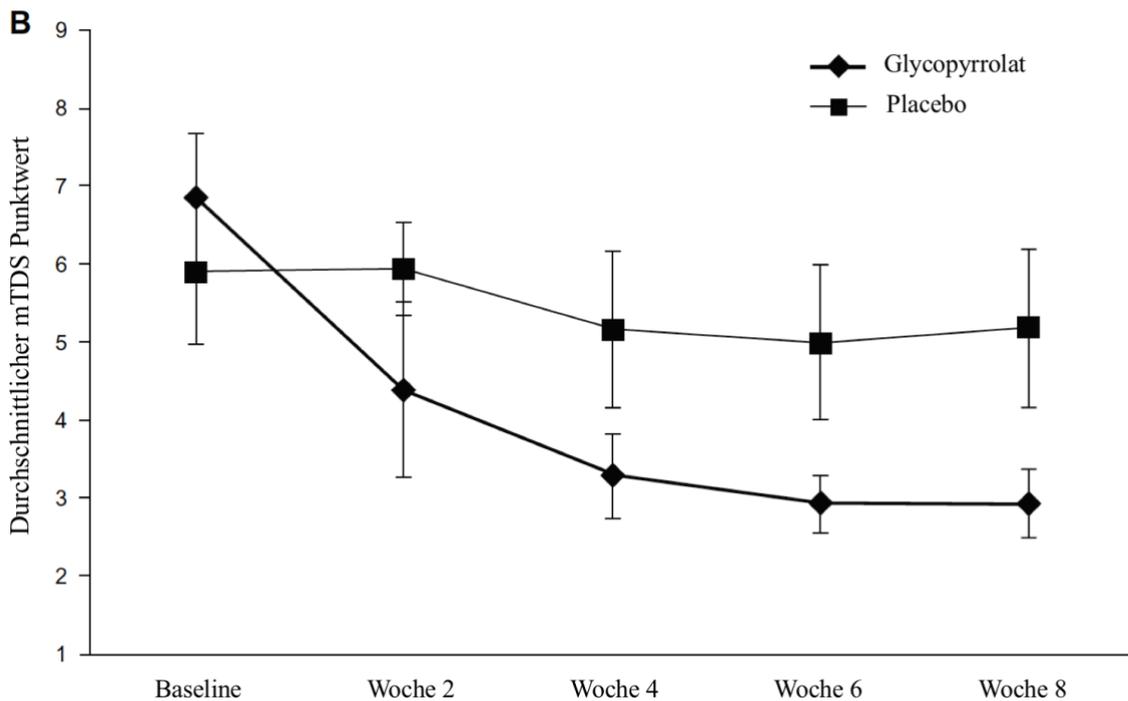
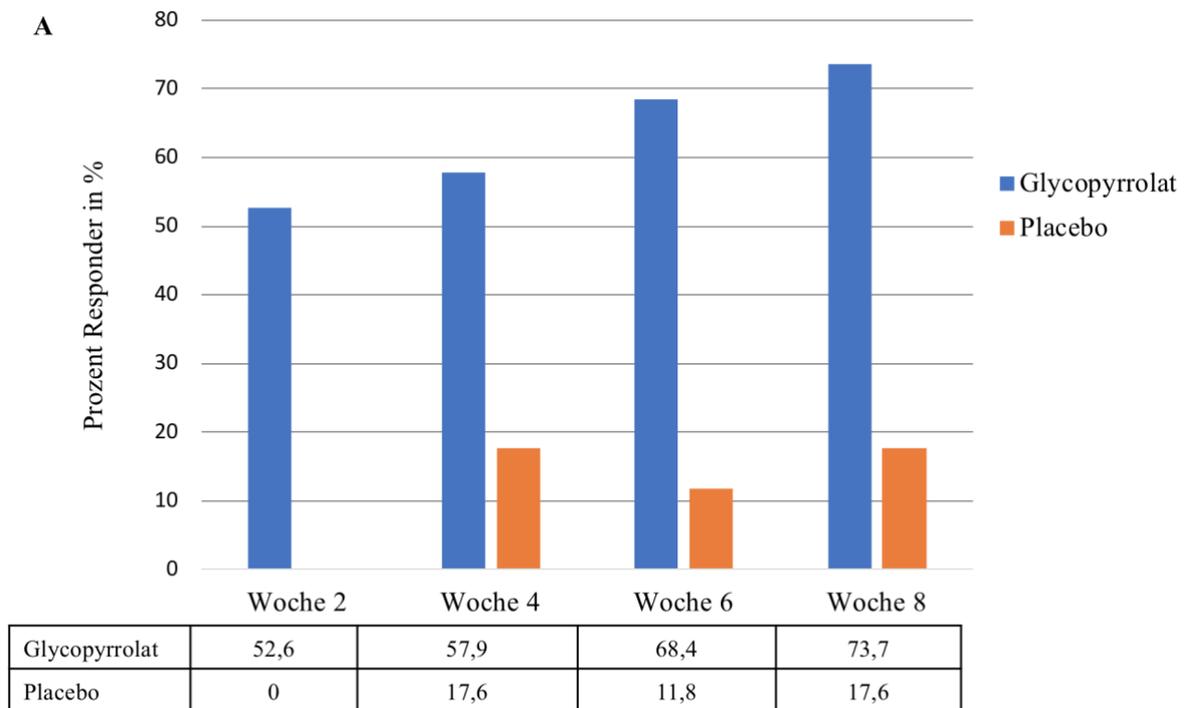


Abbildung 2: (A) Ansprechrate in Prozent pro Gruppe definiert als  $\geq 3$  Punkteänderung auf der mTDS Skala; (B) durchschnittlicher mTDS Punktwert (Mittelwert + SD) über die Zeit für die mITT Population, aus Zeller et al. (2012a), übersetzt.

Tabelle 4-13: Durchschnittlicher Unterschied des Punktwertes im mTDS zwischen Baseline und Woche 8 (Zeller et al. (2012a))

	Baseline	Verbesserung in Woche 8		Differenz
		Durchschnitt (SD) [95 % KI]	Median	
GP	7,0	3,94 (1,95) [2,97 - 4,91]	4,30	p < 0,0001
Placebo	5,8	0,71 (2,14) [-0,43 - 1,84]	0,25	

Quelle: (Zeller et al., 2012a)

Übereinstimmend mit dem primären Endpunkt der Responderrate hat sich in Zeller et al. (2012a) der durchschnittliche mTDS-Punktwert im Zeitverlauf ebenfalls verbessert (verringert). Der Unterschied zwischen GP und Placebo erreichte das Niveau der statistischen Signifikanz in Woche 4. In Woche 8 wurde ein hoch signifikanter Unterschied in der mTDS zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet ( $p < 0,0001$ ).

#### **Mier et al. (2000):**

Übereinstimmend mit den Ergebnissen zum primären Endpunkt in Zeller et al. (2012a), zeigte die Studie von Mier et al. (2000) (die bei der Dosistitration 4 statt 5 Dosisstufen verwendete), dass über den Zeitraum von 4 Wochen, während dem die Dosis auftitriert wurde, auch einen stetig steigenden Anteil an Probanden, welche die Studiendefinition eines „Responders“ (in dieser Studie definiert als eine Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten im mTDS) erfüllten.

Tabelle 4-14: Verbesserung des mTDS-Punktwertes in Abhängigkeit von der Dosisstufe unter 27 Studienabschließer (Mier et al. (2000))

Dosisstufe	Durchschnittlicher mTDS Punktwert <sup>b</sup>	% Responder <sup>a</sup>
Woche 1/ Stufe 1	6,0	12 %
Woche 2/ Stufe 2	4,5	38 %
Woche 3/ Stufe 3	3,6	54 %
Woche 4/ Stufe 4	2,6	
Woche 8/ Bei höchster individuell tolerierter Dosis	2,3	81 % <sup>c</sup>

- Erreichen einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten im mTDS
- Da es aus der Veröffentlichung nicht klar hervorgeht, wird angenommen, dass die Punktwerte im mTDS auf jeder Dosisstufe nur Studienteilnehmer auf dieser Dosisstufe umfassen. Sechs der 27 Studienabschließer beendeten die Studie bei einer Dosisstufe, die unter der maximalen Dosisstufe lag. Es wird angenommen, dass sich der durchschnittliche Wert in Woche 8 (2,3) von dem ebenfalls in der Veröffentlichung angegebenen "Maximalen Durchschnitts-Punktwert" von 1,85 unterscheidet, da nur 21 der 27 Patienten, welche die Studie abschlossen, bei der höchsten Dosisstufe Daten bereitgestellt haben.
- Aus der Veröffentlichung ist nicht ersichtlich, ob diese Responderrate jene ist, die am Ende von Woche 4 oder am Ende von Woche 8 gemessen wurde

Von 27 Kindern, die die Studie von Mier et al. (2000) abgeschlossen haben, hat sich bei 25 (92,6 %) das Speicheln, gemessen mit dem mTDS, um mindestens 4 Punkte verbessert. Nur 3 Studienabschließer (11,1 %) hatten in Woche 8 einen mTDS-Punktwert von 4 (gelegentlich nass auf Lippen und Kinn) oder schlechter.

Ein statistisch signifikanter Effekt von GP wurde in der Studie von Mier et al. (2000) anhand des mTDS-Punktwert (siehe Tabelle 4-15) gezeigt. Ausgehend von z. B. einem eine schwere Sialorrhö repräsentierenden mittleren mTDS-Punktwert von 7 (schwer: Speicheln in dem Ausmaß, dass Kleidung feucht wird; häufig), kann eine Verbesserung bzw. Unterschied von im Mittel 4 Punkten bedeuten, dass nur die Lippen und diese nur gelegentlich nass werden (mTDS-Punktwert 3; mittelschwer).

Tabelle 4-15: Änderung des durchschnittlichen Punktwertes im mTDS zwischen Baseline und Woche 8 bezogen auf die 27 Patienten, welche Studie abschlossen (Mier et al., 2000)

	Baseline	Bester Punktwert <sup>a</sup>	Unterschied
GP	7,52	1,85	p < 0,001
Placebo	7,44	6,33	

Quelle: Mier et al. (2000)

- a. In der Veröffentlichung werden diese Werte als "maximaler durchschnittlicher Punktwert" angegeben, ohne Bezug auf den Zeitpunkt, zu dem sie aufgezeichnet wurden. Es wird angenommen, dass diese Daten die besten Durchschnittswerte zu allen Zeitpunkten von allen Patienten, welche die Studie abschloßen, sind

Der dynamische Verlauf der Sialorrhö wird durch Daten aus der Studie von Mier et al. (2000) veranschaulicht. Zwischen Woche 4 und Woche 8, als die Patienten ihre individualisierte Erhaltungsdosis von GP erhielten, zeigten 9 der 27 Studienabschließer eine Verbesserung des mTDS-Punktwertes, 9 hatten ein gleich bleibendes Ergebnis und 9 eine Verschlechterung ihres Punktwertes. Es sind keine zusätzlichen Informationen verfügbar, um eine Quantifizierung des Grades der Verbesserung oder Verschlechterung zu ermöglichen, die bei Probanden mit sich ändernden Punktwerten beobachtet werden.

Diese Studie lieferte auch Evidenz dafür, dass eine optimale Kontrolle des Speicheln nicht unbedingt bei der höchsten tolerierten Dosis von GP erreicht wird. Sechs (22 %) der Studienabschließer erreichten ihren besten mTDS-Punktwert, während sie Dosen erhielten, die unter ihrer vierten Dosisstufe lagen. Vier dieser 6 Kinder erzielten ihren besten mTDS-Punktwert eine Dosisstufe unter ihrer höchsten tolerierten Dosis, ein Kind bei zwei Dosisstufen unter seiner höchsten tolerierten Dosis und ein Kind auf der ersten Dosisstufe (Mier et al., 2000).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.*

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.2 <Endpunkt Sicherheit> – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit

Studie	Operationalisierung
Zeller et al. (2012a)	Alle unerwünschten Ereignisse wurden mit dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (MedDRA), Version 10.0, codiert. Der Sponsor meldete die unerwünschten Ereignisse während dieser Studien entsprechend mit der bevorzugten Bezeichnung (Preferred Term (PT)) und der Systemorganklasse (SOC).  Gemäß dem Protokoll wurden alle SUE nachverfolgt, bis das Ereignis behoben war, was eine längere Dauer als die geplante Dauer der Studien umfassen konnte. Alle nicht schwerwiegenden UE wurden bis zur Teilnahme der Probanden an der Studie nachverfolgt.
Mier et al. (2000)	Ein Elternteil wurde wöchentlich telefonisch befragt, ob eine der vordefinierten 5 Nebenwirkungen vorhanden waren oder solche auftraten, welche nicht auf der Liste standen. Präsenz / Abwesenheit von UE aus einer definierten Liste von 15 Ereignissen, die auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel) klassifiziert werden und als maßgeblich angesehen werden, wenn sie als "ziemlich viel" oder "sehr viel" eingestuft wurden und zugleich bei der Ausgangsuntersuchung nicht vorhanden waren.  Körperliche Untersuchung bei jeder Visite, mit besonderer Aufmerksamkeit auf das Vorhandensein von Erythem, Mazeration oder Verhärtung um Mund, Gewicht und Blutdruck.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Sicherheit&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Zeller et al. (2012a)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Mier et al. (2000)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Für Sialanar® basiert die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) auf der Gesamtheit des Datensatzes, und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wird von den höchsten Werten in den verfügbaren Daten abgeleitet. Im Wesentlichen handelt es sich um Informationen aus placebokontrollierten Studien, bei Diskrepanzen ist jedoch der höchste Wert enthalten. Das SmPC enthält Informationen aus allen klinischen Prüfungen, auch wenn die einzelnen Ereignisse nicht aus den verfügbaren Daten berechnet werden können.

Die folgende Diskussion der Sicherheit von GP bei der Behandlung von Sialorrhö konzentriert sich auf die folgenden wichtigen Daten:

- Die umfassenden Sicherheitsbewertungen, die von Zeller et al. (2012a) berichtet wurden
- Sicherheitsdaten, die in der placebokontrollierten Studie von Mier et al. (2000) berichtet wurden.

**Zeller et al. (2012a):**

Die mittlere Exposition mit GP betrug 55,4 Tage in der Doppelblindstudie von Zeller et al. 2012a. Die mittlere tägliche Dosis betrug 0,15 mg / kg bzw. dreimal täglich 0,05 mg / kg / Einzeldosis.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Sicherheit> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012a) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b), (berichtete unerwünschte Ereignisse)

Systemorganklasse/ Bevorzugter Begriff	GP (1 mg / 5 ml)	Placebo
	N = 20 n (%)	N = 18 n (%)
Verstopfung	6 (30,0)	4 (22,2)
Erbrechen	6 (30,0)	2 (11,1)
Durchfall	3 (15,0)	4 (22,2)
Trockener Mund	8 (40,0)	2 (11,1)
Trockene Lippen	1 (5,0)	0
Fieber	3 (15,0)	4 (22,0)
Infektion der oberen Atemwege (URTI)	2 (10,0)	0
Mittelohrentzündung	0	1 (5,6)
Lungenentzündung	0	1 (5,6)
Nasennebenhöhlenentzündung	1 (5,0)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und verfahrenstechnische Komplikationen	1 (5,0)	0
Gesunkene Urinmenge	1 (5,0)	1 (5,6)
Herzfrequenz erhöht	2 (10,0)	1 (5,6)
Tonisch-klonische Muskelkrämpfe	1 (5,0)	1 (5,6)
Somnolenz	3 (15,0)	5 (27,8)
Kopfschmerzen	2 (10,0)	1 (5,6)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (5,0)	2 (11,1)
Unruhe	1 (5,0)	2 (11,1)
Agitation	2 (10,0)	1 (5,6)
Weinen	1 (5,0)	1 (5,6)
Schläfrigkeit	0	1 (5,6)
Stimmungsschwankungen	1 (5,0)	2 (11,1)
Aggression	1 (5,0)	1 (5,6)
Harnverhalt	3 (15,0)	0
Verstopfte Nase	6 (30,0)	1 (5,6)
Nasenbluten	0	0
Stauung der oberen Atemwege	1 (5,0)	1 (5,6)
Husten	0	2 (11,1)
Ausschlag	0	2 (11,1)
Nesselsucht	1 (5,0)	0
Gefäßerkrankungen	5 (25,0)	3 (16,7)
Gesichtsrotung	5 (25,0)	3 (16,7)

Alle 20 Patienten, die mit GP behandelt wurden, und 15 von 18 (83,3 %), die Placebo erhielten, hatten mindestens ein mit der Behandlung einhergehendes (sog. „treatment-emergent“) unerwünschtes Ereignis, einschließlich jeweils 15 (75 %) und sieben (39 %) Patienten mit einem unerwünschtem Ereignis, das durch den Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet wurde. Vier Patienten (20 %) in der GP-Gruppe, aber keiner in der Placebo-Gruppe, hatten mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis. Ein Patient (5,0 %) in der GP-Gruppe erlebte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), nämlich generalisierte tonisch-klonische Anfälle, gefolgt von allgemeinen tonisch-klonischen Muskelkrämpfen 8 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels, was als „nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament“ eingestuft wurde; kein Placebo-Patient hatte ein SUE. Ein Patient in der GP-Gruppe (5,0 %) und einer in der Placebo-Gruppe (5,6 %) beendete die Behandlung aufgrund eines mit der Behandlung einhergehendes unerwünschten Ereignisses. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Erbrechen, Verstopfung und verstopfte Nase (siehe Tabelle 4-18). Obwohl die placebokontrollierte Studie nur eine geringe Zahl von Teilnehmern aufwies, ist es bemerkenswert, dass ein gewisser Prozentsatz der Probanden in der Placebogruppe auch Nebenwirkungen berichtete, die traditionell mit Anticholinergika assoziiert sind.

Von allen in Zeller et al. (2012a) berichteten UE wurden 39,9 % durch die Eltern/ pflegenden Personen mit der modifizierten Verhaltens- und Medizin Ratingskala (mBMRS) identifiziert und 4,5 % wurden vom Prüfarzt mit dem mBMRS identifiziert.

In der zulassungsrelevanten Studien von Zeller et al. (2012a), Zeller et al. (2012b) waren die meisten Nebenwirkungen leicht oder mäßig ausgeprägt (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)). Unter den schweren unerwünschten Ereignissen, die während der Studien berichtet wurden, wurden Verstopfung (10 %), trockener Mund (5 %), Erbrechen (5 %), Gesichtsrötung (5 %) und Krämpfe (5 %) mit Inzidenzen > 1% in der Doppelblindstudie berichtet (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Sicherheit> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – schwere unerwünschte Ereignisse, basierend auf Zeller et al. (2012a) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)

Systemorganklasse/ Bevorzugter Begriff	GP (1 mg / 5 ml)	Placebo
	N = 20 n (%)	N = 18 n (%)
Verstopfung	2 (10,0)	0
Trockener Mund	1 (5,0)	0
Erbrechen	1 (5,0)	0
Tonisch-klonische Muskelkrämpfe	1 (5,0)	0
Gesichtsrötung	1 (5,0)	0

In der zulassungsrelevanten Studie wurden keine Todesfälle gemeldet (Zeller et al., 2012a).

Tabelle 4-20 listet die Patienten aus Zeller et al. (2012a) auf, welche die Studie vorzeitig aufgrund von UE abbrachen.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Sicherheit> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch des Patienten in der Studie führte („discontinuation“), basierend auf Zeller et al. (2012a) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)

Proband	Bevorzugter Begriff	Ergebnis	Schweregrad	Schwerwiegend	Zusammenhang <sup>a</sup>
<b>GP (1 mg / 5 ml), N = 20, Zeller et al. (2012a)</b>					
06009	Abdominales Völlegefühl	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Möglich
<b>Placebo, N = 18, Zeller et al. (2012a)</b>					
01002	Verstopfung	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Wahrscheinlich
	Mundtrockenheit	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Wahrscheinlich
	Gesichtsrötungen	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Wahrscheinlich
	Aufmerksamkeitsstörung	Wiederhergestellt	Mild	Nein	Wahrscheinlich
	Schläfrigkeit	Wiederhergestellt	Mild	Nein	Möglich
	Aggression	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Möglich

Wie bei den UE im Allgemeinen, waren die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch führten, diejenigen, die bekanntermaßen mit Anticholinergika assoziiert sind. Es gab keinen offensichtlichen Trend in einer Art von Ereignissen, die zum Abbruch führten.

Aufgrund der Möglichkeit, die Dosis beim Auftreten schlecht tolerierbarer UE zu verändern, ist es zu erwarten, dass in der klinischen Praxis weniger Patienten aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen. Bei einem Medikament mit einem engen therapeutischen UE Index können Behandlungsgabbrüche jedoch nicht vollständig verhindert werden.

#### **Mier et al. (2000):**

Die mittlere Behandlungsdauer ist für die Studie von Mier et al. (2000) nicht verfügbar. Die durchschnittlich höchste tolerierte Dosis, d. h. die durchschnittliche Einzeldosis in der Erhaltungsphase, betrug 0,11 mg / kg / Dosis und entspricht einer mittleren Tagesdosis von 0,33 mg / kg Körpergewicht, was wiederum in etwa das Doppelte der in Zeller et al. (2012a) genannten Tagesdosis von 0,15 mg / kg ist. Somit liefert die Studie von Mier et al. (2000) Sicherheitsdaten zu GP-Dosierungen, die im Vergleich zu den in Zeller et al. (2012a) angewandten oder in der SmPC von Sialanar<sup>®</sup> genannte Dosierungen, im Durchschnitt suprathérapeutisch sind.

Der mBMRS, der die Häufigkeit von vorab festgelegten Symptomen bei jeder Studienvisite erfasst, wurde von Eltern/pflegenden Personen verwendet, um mögliche UE-bezogene Verhaltensweisen und physiologische Effekte bei Patienten zu identifizieren, die GP einnehmen. In der zulassungsrelevanten Studie von Mier et al. (2000) brachen 8 Kinder (20,5

%) wegen UE die Studie an, 7 davon unter GP-Behandlung. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem zu einem Abbruch der Studie führten, bezogen sich alle auf inakzeptable anticholinerge Wirkungen, beinhalteten Verhaltensänderungen wie Hyperaktivität und Reizbarkeit, Verstopfung, Durchfall, übermäßige Mundtrockenheit, Harnverhalt, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, erweiterte Pupillen, verschwommenes Sehen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase, Erbrechen Schwindel, Dehydration, verdickte Sekrete (bei einem Kind mit Tracheotomie), Harnwegsinfektion, Fieber und Hautausschlag. Von den zuvor genannten 7 Kindern, die wegen UE die Behandlung abbrachen, taten 4 dies vor dem Ende der ersten Woche, während sie immer noch die niedrigste Dosierung im Mittel von 0,04 mg / kg / Einzeldosis erhielten. Die anderen 3 Kinder stoppten die Behandlung nach 10, 28 bzw. 42 Tagen, während sie jeweils noch eine mittlere Dosis von 0,06 mg / kg /Einzeldosis erhielten.

In der Doppelblind-Crossover-Studie von Mier et al. (2000) berichteten 25 von 36 (69 %) Probanden über mindestens 1 UE in Verbindung mit GP im Vergleich zu 5 von 30 (17 %) während der Placebo-Phase. Die am häufigsten berichteten UE in der 8-wöchigen placebo-kontrollierten Crossover-Studie von Mier et al. (2000), waren im Allgemeinen ähnlich in der Art wie von Zeller et al. (2012a) publiziert, tendierten jedoch dazu, mit geringerer Häufigkeit berichtet zu werden.

Tabelle 4-21: Häufig berichtete unerwünschte Ereignisse nach Mier et al. (2000)

Bezeichnung des UE	GP N = 36 (%)	Placebo N = 30 (%)
Verhaltensänderung <sup>a</sup>	23	3
Verstopfung	18	0
übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten	18	0
Harnverhalt	13	0
Gesichtsrötung	10	0
Verstopfte Nase	10	3
Erbrechen	10	0
Durchfall	10	3

Datenquelle: (Mier et al., 2000), übersetzt

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

In Mier et al. (2000) nannten 14 % der Studienteilnehmer während der ersten Dosisstufe mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), 30 %, 26 % und 81 % der Kinder hatten jeweils mindestens ein UE während der zweiten, dritten und vierten Dosisstufe. Diese, innerhalb der Studie durchgeführte Analyse des Anteils der Probanden, die bei jeder der 4 Dosisstufen UE meldeten, zeigt einen deutlichen Bruch zwischen der dritten und der vierten (höchsten) Dosis (vgl. Abbildung 4).

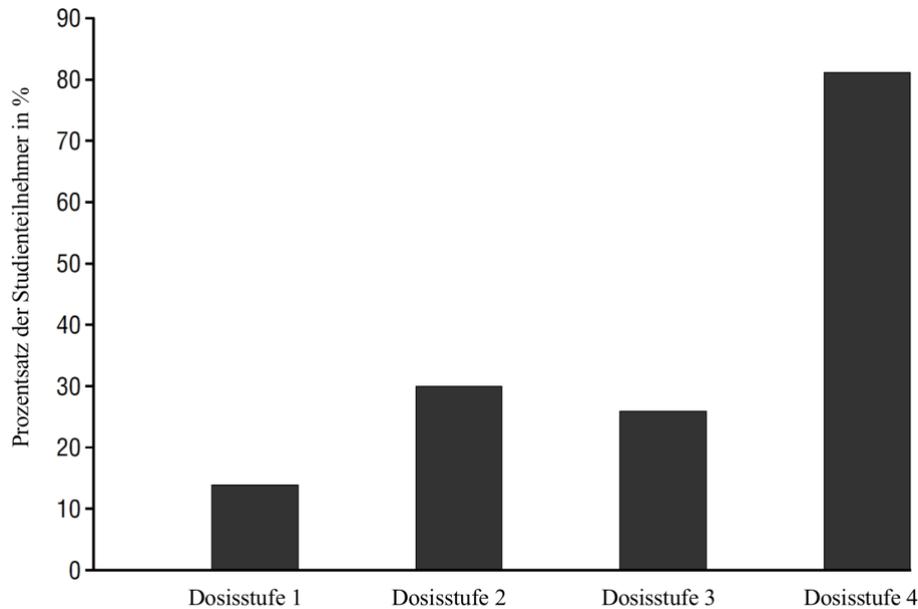


Abbildung 4: Prozentsatz der Studienteilnehmer mit mindestens einer Nebenwirkung nach unterschiedlicher Dosisstufe, aus Mier et al. (2000), übersetzt.

Tabelle 4-22: Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem signifikanten UE, pro Dosisstufe

Baseline Gewicht	Dosisstufe:	GP Dosis mg (mg / kg)			
		1	2	3	4
< 30 kg		0,6	1,2	1,8	2,4
		(> 0,02)	(> 0,04)	(> 0,06)	(> 0,08)
> 30 kg		1,2	1,8	2,4	3,0
		(< 0,04)	(< 0,06)	(< 0,08)	(< 0,1)

Quelle: Mier et al. (2000)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

Infolge der Verabreichung von GP beobachtete UE, die nach Geschlecht und / oder Ethnie stratifiziert wurden, sind in der öffentlich zugänglichen Literatur nicht verfügbar. Für die spezifische Anwendung von GP in der vorgeschlagenen Indikation und pädiatrischen Zielpopulation wurden UE von Zeller et al. (2012a), Zeller et al. (2012b) und Mier et al. (2000) berichtet. Ähnlich wie in den allgemeinen wissenschaftlichen Berichten über GP wurde in diesen Studien keine Stratifikation bezüglich der Art oder Häufigkeit von UE nach Geschlecht und / oder Ethnie veröffentlicht, und es wurden keine Unterschiede bzgl. Geschlechts- und / oder Ethnie berichtet.

Zudem nennen derzeit gültige medizinische Leitlinien bzgl. der Verwendung von GP bei Sialorrhö bei Kindern keine besonderen Indikationen, Kontraindikationen und / oder Warnungen hinsichtlich Geschlecht und / oder Ethnie in Zusammenhang mit dem Auftreten unerwünschter Ereignisse (Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, 2014, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013).

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Pharmakokinetik von GP wurde in der wissenschaftlichen Literatur nicht berichtet. Weder der Übersichtsartikel von Garnock-Jones (2012), erwähnt nicht einen geschlechtsbedingten Unterschied, noch die

Produktinformationen weisen zu Sialanr<sup>®</sup> auf einen solchen hin. Proveca ist daher der Meinung, dass das Geschlecht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition mit GP hat.

#### 4.3.1.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Sialanar<sup>®</sup> wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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<sup>®</sup> 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)

Die Hauptevidenz für die Wirksamkeit von GP zur Behandlung von Sialorrhö bei Kindern mit neurologischen Störungen stammt aus der 8-wöchigen randomisierten Phase III Doppelblindstudie von Zeller et al. (2012a). Daten aus der früheren Studie von Mier et al. (2000), liefern weitere vergleichbare Beweise für die Wirksamkeit von GP. Die beiden Studien bestätigen den Erfolg ihrer (im Wesentlichen identischen) Dosistitrationsschemata bei der Bestimmung einer klinisch wirksamen und verträglichen Dosis von GP in Populationen von Kindern im Alter von  $\geq 3$  Jahren mit schwerer Sialorrhö aufgrund von Zerebralparese oder anderen neurologischen Störungen.

Die RCT von Zeller et al. (2012a) hat gezeigt, dass im Rahmen der Behandlung von schwerem bis mäßigem Speicheln aufgrund Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen bei Kindern im Alter von 3 bis 16 Jahren die Ansprechrate bei GP signifikant größer war als die Ansprechrate bei Placebo, und dass GP bei diesen Kindern gut vertragen wurde. Mehr als 85 % der Patienten in dieser Studie hatten spastische oder quadriplegische Zerebralparese, waren entwicklungsbehindert, hatten eine Beeinträchtigung in der Sprache, wohnten zu Hause bei einem Elternteil oder Pflegeeltern/Erziehungsberechtigten, und waren zuvor nie mit GP behandelt worden. Darüber hinaus bewerteten sowohl die Untersucher als auch die Eltern/ pflegende Person die GP-Therapie hinsichtlich der Kontrolle des Speicheln als überlegen gegenüber Placebo.

In dieser Studie betrug die empfohlene Höchstdosis von GP 0,1 mg / kg / Einzeldosis oder 3 mg jeweils dreimal täglich, je nachdem, welcher Wert entsprechend dem Dosis titrationsschema niedriger war. Sobald eine Anfangsdosis bestimmt wurde, können klinische Symptome verwendet werden, um die Dosis für jedes Kind über mehrere Wochen zu titrieren, bis die Kontrolle des Speichelflusses zufriedenstellend ist. Die Verwendung des Schulungshandbuchs durch die Pflegekraft und die fortgesetzte Diskussion mit dem Arzt des Kindes, erleichterten die Anpassung der Dosis.

In Woche 8 zeigten 14 von 19 Patienten (73,7 %) im Studienarm mit GP und drei von 17 (17,6 %) in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung des mTDS-Wertes von mindestens 3 Punkten (Responder) ( $p = 0,0011$ ). Ein vorteilhafter Effekt von GP wurde bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet (52,6 %;  $p = 0,0007$ ), wobei der Anteil an Respondern bis Woche 8 kontinuierlich anstieg. Die durchschnittlichen Verbesserungen des mTDS-Punktwertes in Woche 8 waren 3,94 Punkte (95 % Konfidenzintervall (KI): 2,97 - 4,91) im Studienarm GP und 0,71 Punkte (95 % KI: -0,43 - 1,84) im Placebo-Arm ( $p = 0,0001$ ).

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede wurden bei der Beurteilung der Studienmedikation durch den Prüfarzt als auch durch die Eltern / pflegende Person beobachtet. Bei Patienten im Studienarm mit GP stimmten 84,2 % der Prüfarzte und 100 % der Eltern / pflegende Person der Aussage zu, dass sich die Behandlung lohnte, verglichen mit 41,2 % der Prüfarzte ( $p = 0,0140$ ; Fisher's exact Test) und 56,3 % der Eltern / pflegende Person ( $p = 0,0017$ ; Fisher's exact test) von Patienten in der Placebo-Gruppe.

Die Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie von Mier et al. (2000), die an 39 Kindern im Alter von 4 Jahren und älter mit neurologischen Entwicklungsstörungen und schwerer Sialorrhö durchgeführt wurde, 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: 0,6 bis 2,4 mg in der Gruppe mit geringerem Gewicht und 1,2 bis 3,0 mg in der Gruppe mit höherem Gewicht. Der Punktwert im mTDS verbesserte sich linear mit steigender Dosis über die 4-wöchige Titrationsperiode: Punktwerte waren 6,0 bei Dosisstufe 1, 4,5 bei Dosisstufe 2, 3,6 bei Dosisstufe 3 und 2,6 bei Dosisstufe 4. Nach weiteren 4 Wochen bei der höchsten Einzeldosis war der mittlere Punktwert im mTDS weiter auf 2,3 gesunken. Die Ergebnisse dieser Studie stehen in Einklang mit denen von Zeller et al (2012a) überein. Die mittleren Punktwerte im mTDS verbesserten sich dosisabhängig über die ersten 4 Wochen mit entsprechenden dosisabhängigen Verbesserungen der Ansprechrate (in diesem Fall eine 4-Punkte-Verbesserung im mTDS). Von den 27 Patienten, die die Studie abschlossen, verbesserte sich bei 92,6 % der Punktwert um mindestens 4 Punkte, wenn sie GP erhielten; nur 3 Studienabschließer hatten in Woche 8 einen mTDS-Punktwert von 4,0 (gelegentlich nass auf Lippen und Kinn) oder schlechter.

Mit dem Studiendesign und der Analyse / Berichterstattung der Studie Zeller et al. (2012a) und insbesondere der Studie Mier et al. (2000) sind eine Reihe von Unsicherheiten verbunden. Die Unsicherheiten beziehen sich auf das gesamte Studiendesign, die Verblindung, die Anreicherung der Studienpopulation, die Analysepopulation, die

Imputationsmethode für fehlende Daten und die Berichterstattung der Ergebnisse nach Altersgruppen sowie andere Aspekte.

Die Studien Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) waren darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Darreichungsform von GP (1mg / 5ml) zu untersuchen, welche basierend auf diesen Studien als Cuvposa® für Patienten im Alter von 3 bis 16 Jahren mit chronischer, schwerer Sialorrhö und mit neurologischen Erkrankungen (z. B. Zerebralparese) in den USA zugelassen wurde.

Um die in Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) publizierten Dosierungsschema und klinischen Daten mit Sialanar® (0,4 mg GP / ml) zu verknüpfen, führte Proveca eine Cross-over-Studie (zweistufig offen, Einzeldosis, zwei Perioden, zwei Sequenzen) an 66 gesunden Freiwilligen durch (PRO/GLY/001) (Proveca Ltd., 2014), mit dem Ziel, die Bioverfügbarkeit einer 2 mg GP-Dosis von Sialanar® mit der von Cuvposa® zu vergleichen. Wie erwartet, war die Absorption von GP innerhalb und zwischen den Probanden sehr variabel. Die Bioverfügbarkeit von Sialanar® war um etwa 25% höher als die von Cuvposa®, die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um etwa 22% höher.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Populations-PK-Modell entwickelt, um das Dosierungsschema von Sialanar® zu optimieren und auf das von Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) zur Erhebung der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten beschriebene Dosierungsschema abzustimmen. Der daraus resultierende Dosis-Titrationsplan wurde in der Zulassung von Sialanar® verwendet und basiert auf einer 20% geringeren GP-Dosis von Sialanar® im Vergleich zu Cuvposa®.

Zudem wird die Notwendigkeit einer individuellen Dosistitration zur Optimierung des Verhältnisses von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die seit vielen Jahren bekannte Unvorhersagbarkeit der Absorption von GP nach oraler Applikation (aus jeder Formulierung) erklärt.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die mit GP beobachtet werden, hängen mit dem Wirkungsmechanismus von GP als Anticholinergikum zusammen.

Bei den meisten unerwünschten Ereignissen wurde in beiden placebokontrollierten Studien ein Unterschied zwischen GP und Placebo beobachtet (Zeller et al., 2012a, Mier et al., 2000). Die erhöhte Häufigkeit von Verhaltensänderungen und Durchfall in der GP-Gruppe wurde jedoch nur in der Mier-Studie berichtet. Es liegen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen aus placebokontrollierten Studien mit einer Behandlungsdauer von mehr als 8 Wochen vor. Zusammenfassend, verbessert die Behandlung mit GP deutlich das Problem des Speicheln bei Kindern im Alter von 3 bis 16 Jahren mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen. Unter Verwendung des mTDS als primärem Wirksamkeitsendpunkt zeigten Kinder, die mit individuell optimierten Dosen von GP behandelt wurden, eine signifikant bessere klinische Ansprechrate als Kinder, die Placebo erhielten.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie**

**Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

**4.3.2.3.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PRO/GLY/001 (Proveca Ltd., 2014)	ja	ja	abgeschlossen	n.a.	2 mg GP-Dosis von Sialanar® im Vergleich zu Cuvposa®

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Proveca und die EMA vertreten die Auffassung, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von GP bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen, vor allem bei einer Verabreichung von Placebo. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- /

Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von GP zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen. Darüber hinaus liegen umfangreiche klinische Erfahrungen mit systematischer Exposition an Erwachsenen und Kindern für die derzeit zugelassenen Indikationen vor. Eine Überprüfung dieser Daten ist in der zugrundeliegenden Einreichung als unterstützende Evidenz enthalten.

Um die in Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) publizierten Dosierungsschema und klinischen Daten mit Sialanar<sup>®</sup> (0,4 mg GP / ml) zu verknüpfen, führte Proveca eine Cross-over-Studie (zweistufig offen, Einzeldosis, zwei Perioden, zwei Sequenzen) an 66 gesunden Freiwilligen durch (PRO/GLY/001) (Proveca Ltd., 2014), mit dem Ziel, die Bioverfügbarkeit einer 2 mg GP-Dosis von Sialanar<sup>®</sup> mit der von Cuvposa<sup>®</sup> zu vergleichen.

Wie erwartet, war die Absorption von GP innerhalb und zwischen den Probanden sehr variabel. Die Bioverfügbarkeit von Sialanar<sup>®</sup> war um etwa 25% höher als die von Cuvposa<sup>®</sup>, die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um etwa 22% höher. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Populations-PK-Modell entwickelt, um das Dosierungsschema von Sialanar<sup>®</sup> zu optimieren und auf das von Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) zur Erhebung der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten beschriebene Dosierungsschema abzustimmen.

Der daraus resultierende Dosis-Titrationsplan wurde in der Zulassung von Sialanar<sup>®</sup> verwendet und basiert auf einer 20% geringeren GP-Dosis von Sialanar<sup>®</sup> im Vergleich zu Cuvposa<sup>®</sup>.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PRO/GLY/001 (Proveca Ltd., 2014)	Keine patientenrelevanten Endpunkte (Bioverfügbarkeitsstudie)

#### 4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht*

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

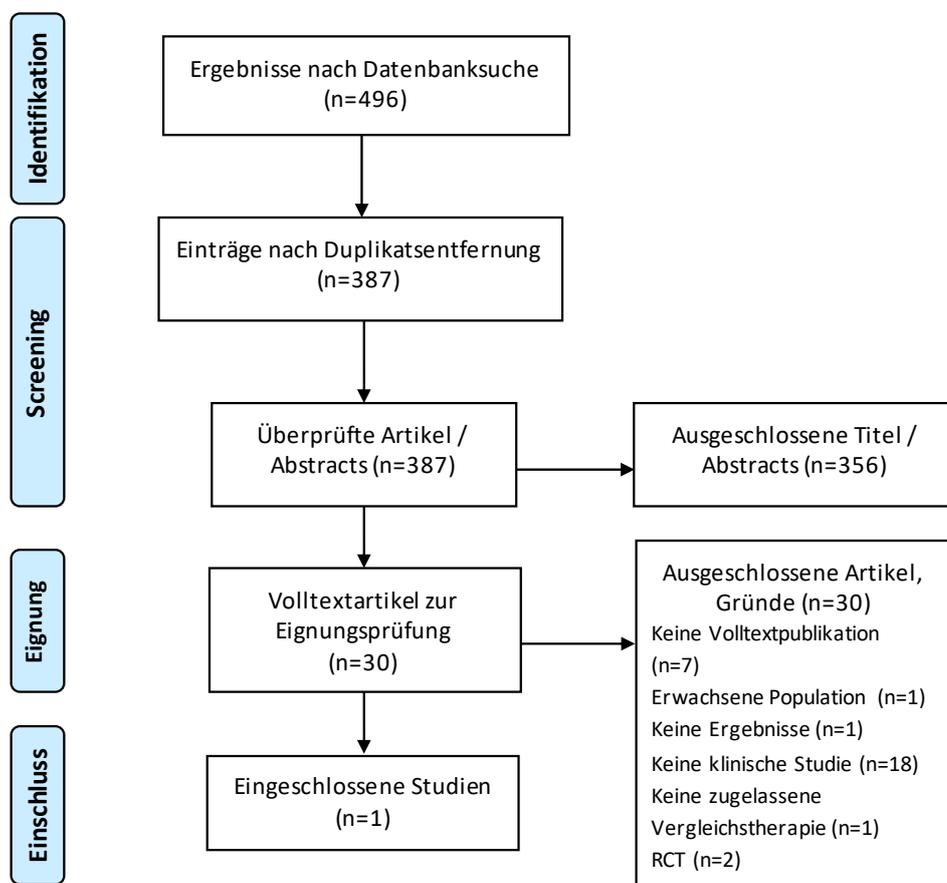


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Suche wurde zuletzt am 15. Januar 2018 durchgeführt.

#### 4.3.2.3.4 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT004918 94	clinicaltrials.gov (2012)	Nein	Ja (Zeller et al., 2012b)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche wurde zuletzt am 22. Februar 2018 durchgeführt.

#### 4.3.2.3.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
NCT004 91894	ja	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2012)	ja (Zeller et al., 2012b)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

Die Wirkung von GP zur Verminderung der Speichelsekretion ist seit 40 Jahren bekannt. GP hat eine lange Geschichte in der Anwendung als präoperatives Anticholinergikum in der Anästhesie sowie bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Außerhalb Deutschlands wird es auch zur Behandlung von Hyperhidrose (abnormal gesteigertes Schwitzen), als Zusatztherapie bei der Behandlung von Magengeschwüren oder bereits zur Behandlung der Sialorrhö angewandt.

Bei der Behandlung von Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen hat sich GP ebenfalls als sehr wirksam erwiesen. Diese Effekte sind für die behandelten Patienten von erheblicher klinischer Bedeutung und wurden in zwei RCTs sowie einer einarmigen Open-Label Studie nachgewiesen ((Zeller et al., 2012a), Mier

et al. (2000), Zeller et al., 2012b). Zudem hat Evidenz aus der klinischen Praxis der letzten 10 Jahre in Großbritannien gezeigt, dass die Sialorrhö in der definierten Zielpopulation mit GP angemessen kontrolliert werden kann.

Das Gesamtsicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sialanar® hinsichtlich der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen wurde angemessen charakterisiert. Das Sicherheitsprofil von Glycopyrronium als Wirkstoff ist gut etabliert und steht im Einklang mit anderen Anticholinergika. UE, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind über alle Studien hinweg konsistent. Das Auftreten von UE ist dosisabhängig. Da ein Titrationsschema für Sialanar® erforderlich ist, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren, wird antizipiert, dass der Großteil der UE, die während der Dositration auftreten, durch eine individuelle Dosisanpassung gehandhabt werden können.

Zeller et al. (2012b) war eine 24-wöchige Open-Label-Studie zur Bewertung der Sicherheit von oral verabreichtem GP (1 mg / 5 ml) bei Kindern im Alter von 3 bis 16 Jahren mit Zerebralparese und anderen neurologischen Grunderkrankungen. Die Studie untersuchte auch die Wirksamkeit von Erhaltungsdosen von GP bei der Behandlung von Sialorrhö in dieser Patientenpopulation und wurde daher in den Studienpool aufgenommen.

#### **4.3.2.3.6 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von GP bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um an diesen Studien teilzunehmen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von GP zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen. Darüber hinaus liegen umfangreiche klinische Erfahrungen mit systematischer Exposition an Erwachsenen und Kindern für die derzeit zugelassenen Indikationen vor. Eine Überprüfung dieser Daten ist in der zugrundeliegenden Einreichung als unterstützende Evidenz enthalten.

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00491894	Einarmige, multizentrische, offene, nicht- randomisierte Studie	Alter: 3-18 Jahre Mögliche Diagnosen: Zerebralparese, mentale Verlangsamung, andere neurologische Erkrankung, die mit chronischem Speicheln einhergeht - Mindestgewicht: 12,3 kg mTDS $\geq 5$ Punkte Ausschluss (Auszug), wenn: - GP-Einnahme innerhalb letzten 24h ( $>60\%$ waren GP- unbehandelt) - Behandlung der Speicheldrüsen mit Botulinumtoxin innerhalb letzten 10 Monate - intraorale Vorrichtungen/Prothesen zur Behandlung des Speichels innerhalb letzten Woche - Akkupunktur zur Behandlung des Speichels innerhalb	N=137 (ITT-Population) Initialdosis GP: dreimal täglich 0,02 mg/kg Initialdosis GP: dreimal täglich 0,02 mg/kg Titration/Dosiserhöhung GP alle 5-7 Tage über 4 Wochen in Stufen von 0,02 mg/kg/Einzeldosis (dreimal täglich) bis zur optimalen Erhaltungsdosis oder Maximaldosis von 0,1 mg/kg/Einzeldosis bzw. maximal 3 mg/Einzeldosis (dreimal täglich) Die optimale GP Dosis wurde definiert als die Dosis, bei der ein Patient den maximalen Nutzen aus dem Studienmedikament (größte Verbesserung des Speichels) bei minimalen Nebenwirkungen mit Erhöhungen und Verringerungen der vom Arzt in Abstimmung mit dem Elternteil/Betreuungsperson bestimmten Dosierungen	Auswaschphase 24 Wochen Behandlungsphase inkl. 4 Wochen Titrationsphase Visiten an: Tag 1, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24	Studiendauer von 2007 bis Mai 2008 28 Studienzentren in den USA	Primärer Endpunkt: Wirksamkeit: Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24 im mTDS (Responder-Definition: Verminderung von $\geq 3$ Punkten im mTDS) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Verträglichkeit:  Tabellarische Listung und Beschreibung aller UE mBMRS (modified Behavioural and Medical Rating Scale) (bis Woche 4 alle 3-4 Tage, dann einmal wöchentlich bis Studienende)  Wirksamkeit: Beurteilung des Ausmaßes des Speichels durch

<p>letzten 3 Monate - bzgl. Anwendung von GP /anticholinerge Therapie kontraindizierte Erkrankungen</p> <p>38,7 % mit vorheriger Nutzung von GP Tracheostomie: 38,7% Zerebralparese: 70,1% Zerebralparesekatégorie I: Spastisch: 81,3% Hypoton: 8,3% Ataxisch: 2,1% Athetoid: 3,1% Gemischt: 5,2% Fehlend: 41 Patienten (29,9%) Zerebralparesekatégorie II: Quadriplegisch: 83,2% Hemiplegisch: 6,3% Diplegisch: 7,4% Triplegisch: 3,2% Fehlend: 42 Patienten (30,7%)</p>	erhielt.	<p>Eltern/pflegende Person bei jeder Visite anhand visueller Analog-Skala Beurteilung der Therapie im Allgemeinen durch Ermittlung des Zustimmungsgrades zur Aussage „Die Therapie ist lohnenswert“ bei Prüfarzt und Eltern/pflegende Person (5-Punkte-Skala).</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
NCT00491894	<p>Initialdosis GP: dreimal täglich 0,02 mg/kg</p> <p>Titration/Dosiserhöhung GP alle 5-7 Tage über 4 Wochen in Stufen von 0,02 mg/kg/Einzeldosis (dreimal täglich) bis zur optimalen Erhaltungsdosis oder Maximaldosis von 0,1 mg/kg/Einzeldosis bzw. maximal 3 mg/Einzeldosis (dreimal täglich)</p> <p>Die optimale GP Dosis wurde definiert als die Dosis, bei der ein Patient den maximalen Nutzen aus dem Studienmedikament (größte Verbesserung des Speichelns) bei minimalen Nebenwirkungen mit Erhöhungen und Verringerungen der vom Arzt in Abstimmung mit dem Elternteil/Betreuungsperson bestimmten Dosierungen erhielt.</p>	n.a.	

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Patienten- geschlecht w/m (%)	Sondennahrung (%)	Vorherige GP- Behandlung (%)	Zerebralparese (%)
NCT00491894 GP	137	11,0	43,8/56,2	51,1	38,7	70,1%

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

In Zeller et al. (2012b), die eine Open-Label-Studie mit oral zu verabreichendem GP (1 mg / 5 ml) war, mussten die Probanden mittelschwere bis schwere Sialorrhö aufweisen, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Basierend auf den bekannten Wirkungen von Anticholinergika wurden mehrere Ausschlusskriterien angewendet, einschließlich der Verwendung von GP innerhalb von etwa 24 Stunden vor Beginn der Studie, der Verwendung von Anticholinergika oder cholinergen Medikamenten innerhalb von drei Halbwertszeiten des Arzneimittels vor Beginn der Studie. Weitere Ausschlusskriterien waren Behandlung des Speicheln durch Injektion von Botulinumtoxin (BTX) in die Speicheldrüsen innerhalb der letzten zehn Monate, oder durch Verwendung intraoraler Vorrichtungen/Prothesen innerhalb der letzten Woche oder mit Akupunktur innerhalb der letzten 3 Monate. Von der Studie ausgeschlossen wurden zudem Patienten, wenn medizinische Indikationen vorlagen, die für eine anticholinerge Therapie oder Behandlung mit der Studienmedikation kontraindiziert waren, einschließlich Glaukom, obstruktive Uropathie, uretervesikulärem Reflux, reaktive Atemwegserkrankung, Myasthenia gravis, Hyperthyreose, Herzarrhythmien und/oder Tachykardie und/oder klinisch signifikante Elektrokardiogramm-Anomalien.

Die Open-Label-Studie schloss Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren ein. Gemäß Protokoll wurden keine Kinder < 3 Jahren eingeschlossen.

Ein Mindestgewicht von 12,3 kg bei Studienbeginn war für die Teilnahmeberechtigung in der Studie erforderlich. Die Studienmedikationsdosierung basierte auf dem Gewicht mit einer Anfangsdosis von 0,02 mg / kg / Einzeldosis dreimal täglich, gefolgt von einer stufenweisen Titration für 4 Wochen von 0,02 mg / kg / Einzeldosis alle 5 bis 7 Tage bis zu einer optimalen Erhaltungsdosis oder einer Maximaldosis von 0,1 mg / kg / Einzeldosis, aber nicht mehr als 3 mg / Einzeldosis, jeweils dreimal täglich. Die optimale GP Dosis wurde definiert als die Dosis, bei der ein Patient den maximalen Nutzen aus dem Studienmedikament (größte Verbesserung des Speicheln) bei minimalen Nebenwirkungen hat.

Die Mehrzahl der Patienten hatte eine Zerebralparese. Andere Grunderkrankungen, die zu übermäßigem Speicheln führten waren bspw. das Angelman-Syndrom und das Rett-Syndrom. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war spastisch und Tetraplegiker.

Ein signifikanter Anteil der Patienten (53/137, 39%) hatte zuvor eine Behandlung mit GP erhalten. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Ergebnisse für GP-naïve gegenüber nicht-naïven Patienten zu vergleichen.

Die meisten Patienten waren männlich und weiß, mit mehr Patienten im Alter von 3 bis 11 Jahren als im Alter zwischen 12 bis 18 Jahren. Hinsichtlich des Körpergewichts lagen 46,6 % in Zeller et al. (2012b) über dem 5. Gewichtsperzentil für das Alter, während die übrigen Probanden unter dieser Schwelle lagen (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010b).

#### 4.3.2.3.7 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	< Ansprechrate basierend auf der Veränderung der Sialorrhö>	<Sicherheit>
NCT00491 894	nein	nein	ja	ja

##### 4.3.2.3.7.1 Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speichels – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speichels – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NCT00491 894	Ein patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speichels und je nach Definition die daraus resultierende Ansprechrate. Ein häufig angewendetes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere des Speichels ist der mTDS, welcher in den meisten der bisher durchgeführten Studien in dieser Indikation verwendet wurde. Der mTDS umfasst die Punktwerte 1 (trocken, kein Speichel) 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. Eine Steigerung um $\geq 3$ Punkte kann als sehr patientenrelevant eingestuft werden und wurde in Studien als Kriterium zur Definition von Respondern verwendet. Auch die S2k Leitlinie der AWMF zur Sialorrhö empfiehlt die Nutzung des TDS als möglichem Wirksamkeitsparameter (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2013). Verbesserungen im Ausmaß des Speichels wurden auch unter Verwendung der visuellen Analogskala-Bewertung beobachtet. Der Zweck dieser Beurteilung lag in der Bewertung zum Ausmaß des täglichen Speichels. Die 10cm Skala wurde wie folgt normiert: 0=normal bis 10=extrem nass

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Ein patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt bei Sialorrhö ist die Veränderung der Intensität sowie der Häufigkeit des Speichels und je nach Definition die daraus resultierende

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

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

Die hier zugrunde gelegte Studie Zeller et al. (2012b) ist eine einarmige Studie, weshalb diese als möglicherweise verzerrt gilt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrate basierend auf der Veränderung (Schweregrad und Häufigkeit) des Speichelns aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Woche 4 (%)	Woche 8 (%)	Woche 12 (%)	Woche 16 (%)	Woche 20 (%)	Woche 24 (%)
NCT0049 1894 GP	40,3	52,7	56,5	56,7	54,5	52,3

In Woche 24, bei der Abschlussvisite, wiesen 52,3 % (95 % KI 43,7 - 60,9) der Patienten eine Senkung des mTDS-Punktwerts um mindestens drei Punkte gegenüber dem Ausgangswert auf und wurden als Responder auf die Behandlung mit GP eingestuft. Der Anteil der 53 nicht-naïven Patienten (d. h. Patienten, die zuvor mit GP behandelt wurden), die als Responder eingestuft wurden (58,5 %; 95 % KI 45,2 - 71,8), war höher als der Anteil der 84 naïven Patienten (48,1 %; 95 % KI 36,9 - 59,2). Die Anteile der Patienten mit starkem, schwerem und mäßigem Speicheln nahmen nach 24 Behandlungswochen deutlich ab, von 31,6 % auf 2,3 %, von 36,6 % auf 8,3 % und von 32,1 % auf 25,6 %. Am Ende der Studie war bei 15 % der Patienten kein Speicheln mehr zu verzeichnen. Die Prozentsätze der Responder nach Dosisgruppe sind in Abbildung 6 zusammengefasst.

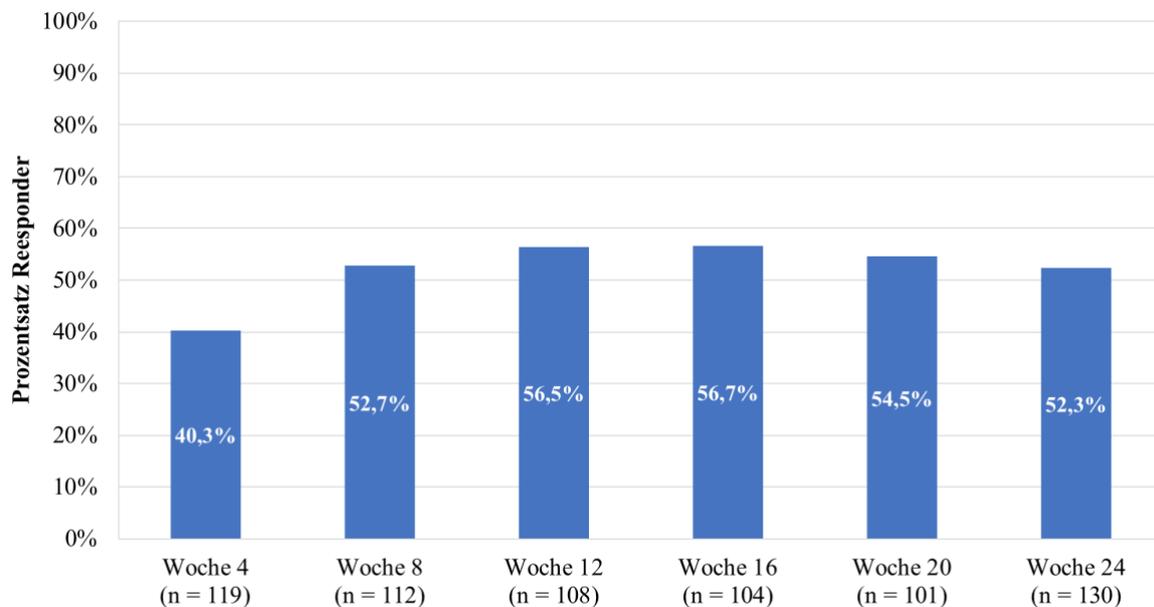


Abbildung 6: Anteil der Responder ( $\geq 3$  Punktwerte Verbesserung im mTDS) nach 4 - 24 Wochen Behandlung mit GP (1 ml / 5 ml), aus Zeller et al. (2012b)

Verbesserungen im Ausmaß des Speicheln wurden auch unter Verwendung der visuellen Analogskala-Bewertung beobachtet. Während der Studie führten die Eltern bzw. die pflegende Person eine Bewertung mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) an den gleichen Tagen durch, an denen eine mTDS-Bewertung stattfand. Der Zweck der VAS Beurteilung lag in der Bewertung zum Ausmaß des täglichen Speicheln (0=normal bis 10=extrem nass). Eine positive Veränderung war indikativ für eine Verbesserung der Symptome und eine negative Veränderung spiegelte eine Verschlechterung der Symptome wider. Der mittlere Wert wurde von 6,56 zu Beginn auf 3,21 nach 24 Wochen reduziert.

Am Ende der Studie stimmten 83,5% der Eltern / pflegenden Personen und 85,8% der Prüfarzte der Aussage zu, dass sich die Behandlung lohnte.

**4.3.2.3.7.2 Sicherheit – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-41: Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NCT00491894	Alle unerwünschten Ereignisse wurden mit dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (MedDRA), Version 10.0 (Zeller et al., 2012b), codiert. Hierfür wurde der modifizierte Behavioral and Medical Rating Scale (mBMRS) genutzt. Alle SUE wurden nachverfolgt, bis das Ereignis behoben war, was eine längere Dauer als die geplante Dauer der Studien umfassen konnte. Alle nicht schwerwiegenden UE wurden bis zur Teilnahme der Probanden an der Studie nachverfolgt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie bei kognitiv beeinträchtigten Probanden ist herausfordernd und erforderte, dass der Großteil des Monitorings von UE in den Studien von Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) zusammen mit den Eltern oder Pflegepersonen der Probanden durchgeführt wurde. Darüber hinaus waren die meisten Patienten bereits von multiplen und oft schwerwiegenden Erkrankungen betroffen. Nichtsdestotrotz sind die mit Anticholinergika assoziierten UE bekannt und vorhersagbar und schließen Mundtrockenheit, trockene Haut, verschwommenes Sehen, Zykloplegie, Mydriasis, Photophobie, Anhidrose, Harnretention, Tachykardie, Palpitationen, Xerophthalmie und Verstopfung ein.

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

Die hier zugrunde gelegte Studie Zeller et al. (2012b) ist eine einarmige Studie, weshalb diese als möglicherweise verzerrt gilt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese klar definiert sind.

Tabelle 4-42: Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b): Anzahl Patienten mit häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignissen (UE)

Systemorganklasse/ Bevorzugter Begriff	GP (1 mg / 5 ml)
	N = 137 n (%)
Verstopfung	28 (20,4)
Erbrechen	24 (17,5)
Durchfall	24 (17,5)
Trockener Mund	15 (10,9)
Trockene Lippen	5 (3,6)
Übelkeit	4 (2,9)
Bauchschmerzen	3 (2,2)
Rissige Lippen	3 (2,2)
Fieber	20 (14,6)
Reizbarkeit	8 (5,8)
Infektion der oberen Atemwege (URTI)	11 (8,0)
Mittelohrentzündung	12 (8,8)
Harnwegsinfekt	11 (8,0)
Grippe	7 (5,1)
Rachenentzündung durch Streptokokken	7 (5,1)
Lungenentzündung	7 (5,1)
Nasennebenhöhlenentzündung	6 (4,4)
Virale Magen-Darmentzündung	6 (4,4)
Nasenrachenraumentzündung	5 (3,6)
Virales URTI	5 (3,6)
Ohrenentzündung	4 (2,9)
Gesichtsinfektion (facial cellulitis)	3 (2,2)
Oraler Herpes	3 (2,2)
Komplikationen Ernährungssonde	5 (3,6)
Anwendungsbedingter Schmerz	5 (3,6)
Sturz	4 (2,9)
Gesunkene Urinmenge	5 (3,6)
Herzfrequenz erhöht	0
Dehydration	3 (2,2)
Kaliummangel im Blut	3 (2,2)
Tonisch-klonische Muskelkrämpfe	11 (8,0)
Schläfrigkeit	7 (5,1)
Kopfschmerzen	6 (4,4)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (0,7)
Unruhe	5 (3,6)

Systemorganklasse/ Bevorzugter Begriff	GP (1 mg / 5 ml)
	N = 137 n (%)
Agitation	2 (1,5)
Weinen	2 (1,5)
Schlaflosigkeit	3 (2,2)
Vorsätzliche Selbstverletzung	3 (2,2)
Stimmungsschwankungen	2 (1,5)
Aggression	1 (0,7)
Dysurie	9 (6,6)
Harnverhalt	3 (2,2)
Verstopfte Nase	15 (10,9)
Nasenbluten	7 (5,1)
Stauung der oberen Atemwege	6 (4,4)
Husten	2 (1,5)
Ausschlag	11 (8,0)
Nesselsucht	2 (1,5)
Gefäßerkrankungen	19 (13,9)
Gesichtsrötung	15 (10,9)

Die meisten Patienten (n = 122; 89 %) hatten mindestens ein UE, von dem 47 % als mit GP in Verbindung stehend betrachtet wurden, wobei die meisten eine leichte bis mäßige Intensität aufwiesen. Die am häufigsten berichteten UE in der Behandlung sind in Tabelle 4-42 zusammengefasst. Einige UE traten häufiger in der Gruppe mit der hohen Dosis (> 0,2 mg / kg / Tagesdosis) und mittleren Dosis (> 0,1 bis < 0,2 mg / kg / Tagesdosis) auf, als in der Niedrigdosisgruppe (< 0,1 mg / kg / Tagesdosis), einschließlich Erbrechen (18,4 % vs. 18,6 % vs. 13,8 %), Mundtrockenheit (15,8 % vs. 11,4 % vs. 3,4 %), Mittelohrentzündung (10,5 % vs. 10,0 % vs. 3,4 %), Infektionen der oberen Atemwege (7,9 % vs. 10,0 % vs. 3,4 %), Lungenentzündung (7,9 % vs. 5,7 % vs. 0 %), Rachenentzündung durch Streptokokken (7,9 % vs. 4,3 % vs. 3,4 %), Nasenbluten (7,9 % vs. 4,3 % vs. 3,4 %), Schlaflosigkeit (2,6 % vs. 8,6 % vs. 0 %), Fieber (18,4 % vs. 15,7 % vs. 6,9 %) und Hautausschlag (5,3 % vs. 11,4 % vs. 3,4 %). Vierzehn Patienten hatten 20 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), acht während der Einnahme der Studienmedikation und sechs innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis. Von diesen 20 SUE wurden vier als behandlungsbedingt angesehen, d.h. Nystagmus, Speiseröhrenpilz, Dehydratation und gastrointestinale Aktivitätsstörung. Neunzehn Patienten brachen die Studie aufgrund eines UE ab, einschließlich der 14 Patienten, die die Teilnahme aufgrund eines mit dem Studienmedikament verbundenen UE abbrachen, einschließlich drei Patienten, die an einem UE verstarben, das nicht in Verbindung mit dem Studienmedikament stand, und einschließlich zwei Patienten, die die Teilnahme widerriefen. Es gab jedoch keinen offensichtlichen Trend in der Art von Ereignis, die zum Abbruch führten. Im Allgemeinen waren die Raten der UE bei den 84 Patienten, die auf die Behandlung mit GP nicht angesprochen hatten, geringfügig höher als bei den 53 Patienten, die zuvor mit diesem Arzneimittel behandelt wurden. Dazu zählten mit der Behandlung

einhergehende (sog. „treatment-emergent“) unerwünschte Ereignisse (UE) (90,5 % vs. 86,8 %), wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschtem Ereignisse, (50,0 % vs. 41,5 %), schwere UE (9,5 % vs. 5,7 %), schwerwiegende UE (SUE) (11,9 % vs. 7,5 %), Todesfälle (2,4 % vs. 1,9 %) und UE, die zum Abbruch der Studie führten (14,3 % vs. 3,8 %).

Klinisch signifikante Toxizitätsgradverschiebungen von Grad 0 zu Studienbeginn bis Grad 2 nach Woche 24 / Abschlussvisite, wurden bei zwei Patienten beobachtet, einmal hinsichtlich der Thrombozytenzahl (von  $3,9 \times 10^5 / \mu\text{l}$  bei Studienbeginn zu  $6,7 \times 10^4 / \mu\text{l}$  in Woche 24 / Abschlussvisite) und einmal hinsichtlich der Kalziumkonzentration (von 9,2 mg / dL bei Studienbeginn zu 7,2 mg / dl nach 24 Wochen / Abschlussvisite). Während der Einnahme von GP wurden keine Todesfälle berichtet; die zuvor genannten drei Todesfälle traten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis auf, jeweils eine aufgrund von Multisystemorganversagen, anoxischer Enzephalopathie und Aspirationspneumonie. Keiner dieser Todesfälle wurde von den Prüffärzten als behandlungsbezogen angesehen.

In der Veröffentlichung der Open-Label-Studie von Zeller et al. (2012b) wurde bei den GP-naïven 84 Patienten, ein Trend zu einer höheren UE-Rate beobachtet als bei den 53 Patienten, die zuvor mit dem Medikament behandelt wurden („nicht-naïve“ Patienten“) (vgl. Tabelle 4-43).

Tabelle 4-43: Unerwünschte Ereignisse bei Behandlung mit Glycopyrroniumbromid aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeller et al., 2012b)

<b>Ereignis (%)</b>	<b>Naïve N = 84 (%)</b>	<b>Nicht-naïve N = 53 (%)</b>
UE*	91	87
wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Behandlung stehende UE	50	42
Schwere UE*	10	6
Schwerwiegende UE* (SUE)	12	8
Todesfälle	2	2
Abbruch wegen UE*	14	4

\* mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse (sog. „treatment emergent“ adverse events) werden als UE bezeichnet

In der zulassungsrelevanten Studie von Zeller et al. (2012a) war die Mehrzahl der UE leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Im Vergleich dazu wurden schwere unerwünschte Ereignisse in der längeren Open-Label-Studie (Zeller et al., 2012b) entweder gar nicht (Mundtrockenheit, Erbrechen, Gesichtsrötung und Krämpfe) oder mit einer viel geringeren Häufigkeit (Obstipation [0,7%]) berichtet. Das einzige schwere unerwünschte Ereignis in der offenen Studie mit einer Inzidenz > 1% war Fieber (1,5 %), obwohl dieses Ereignis in der

Doppelblindstudie nicht berichtet wurde. Alle diese schwerwiegenden Nebenwirkungen sind charakteristische anticholinerge Ereignisse und innerhalb der Erwartungen für die Verwendung dieser Arzneimittelklasse innerhalb dieser Patientenpopulation (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010b).

Tabelle 4-44: Schwere unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)

Systemorganklasse/ Bevorzugter Begriff	GP (1 mg / 5 ml)
	N = 137 n (%)
Bauchschmerzen (“Abdominal pain”)	1 (0,7)
Bauchschmerzen (“abdominal tenderness”)	1 (0,7)
Verstopfung	1 (0,7)
Durchfall	1 (0,7)
Fieber	2 (1,5)
Lungenentzündung	1 (0,7)
Schmerzen bei der Anwendung	1 (0,7)
Therapeutikum Toxizität	1 (0,7)
Ventrikuloperitoneale Shunt-Fehlfunktion	1 (0,7)
Kaliummangel im Blut	1 (0,7)
Natriummangel im Blut	1 (0,7)
Geschmacksstörung	1 (0,7)
Hydrocephalus	1 (0,7)
Nystagmus	1 (0,7)
Abnormales Verhalten	1 (0,7)
Dyspnoe	1 (0,7)
Atemstörung	1 (0,7)
Gesichtsrötung	1 (0,7)
Niedriger Blutdruck	1 (0,7)

Die meisten SUE wurden als „kein Zusammenhang mit Studienmedikation“ bzw. „Zusammenhang mit Studienmedikation unwahrscheinlich“ eingestuft.

Tabelle 4-45: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)

Proband	Bevorzugter Begriff	Schweregrad	Ergebnis	Zusammenhang	Maximale Dosis (mg / kg)
<b>GP (1 mg / 5 ml), N = 137 (Zeller et al., 2012b)</b>					
0502	Lungentzündung	Mäßig	Wiederhergestellt	Wahrscheinlich	0,06
0807	Speiseröhrenpilz	Schwer	Wiederh. m. Folgek.	Möglich	0,047
	Geschwollene Mandeln	Mäßig	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	
1304	Dehydrierung	Mäßig	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	0,06
1503	Mittelohrentzündung	Mäßig	Wiederhergestellt	Unwahrscheinlich	0,02
	Dehydrierung	Mild	Wiederhergestellt	Möglich	
1601	Medikamentöse Toxizität	Schwer	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	0,03
1901	Nystagmus	Schwer	Wiederhergestellt	Wahrscheinlich	0,01
2806	Tonisch-klonische Muskelkrämpfe	Mäßig	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	0,02
	Hydrocephalus	Schwer	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	
2810	Lungenentzündung	Schwer	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	0,04
2910	Gesichtsinfektion (facial cellulitis)	Mäßig	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	0,04
3006	Lungentzündung	Mäßig	Wiederhergestellt	Nicht-bezogen	0,08
3505	Gastrointestinale Aktivitätsstörung	Mäßig	Wiederhergestellt	Möglich	0,06

Wiederh. m. Folgek. = Wiederhergestellt. mit Folgekrankheit; a - Einschätzung des Prüfarzt zum Zusammenhang

In der Open-Label-Studie wurde bei 14 Probanden über SUE berichtet, wovon 3 tödlich endeten. Von den anderen 11, nicht-tödlich endenden unerwünschten Ereignissen traten 8 auf, während der Proband die Studienmedikation einnahm, und 3 innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis (Zeller et al., 2012b). Vier der nicht tödlichen SUE, Nystagmus, Speiseröhrenpilz, Dehydratation und gastrointestinale Aktivitätsstörung, wurden vom Prüfarzt als behandlungsbezogen (möglich oder wahrscheinlich) angesehen.

Tabelle 4-46 listet alle Probanden auf, die aufgrund eines UE in Zeller et al. (2012b) vorzeitig abgebrochen haben (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010b).

Tabelle 4-46: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch des Patienten in der Studie führten („discontinuation“), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)

Proband	Bevorzugter Begriff	Ergebnis	Schweregrad	Schwerwiegend	Zusammenhang <sup>a</sup>
<b>GP (1 mg / 5 ml), N = 137 (Zeller et al., 2012b)</b>					
0807	Speiseröhrenpilz	Wiederh. m. Folgek.	Schwer	Ja	Möglich
1403	Kaliummangel im Blut	Wiederhergestellt	Schwer	Nein	Unwahrscheinlich
	Natriummangel im Blut	Wiederhergestellt	Schwer	Nein	Nicht-bezogen
1504	Erbrechen	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Möglich
1602	Durchfall	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Möglich
1709	Atemstörung	Wiederhergestellt	Schwer	Nein	Unwahrscheinlich
	Hämoptyse	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Nicht-bezogen
1901	Nystagmus	Wiederhergestellt	Schwer	Ja	Wahrscheinlich
2601	Blässe	Wiederhergestellt	Mild	Nein	Möglich
2602	Verstopfung	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Wahrscheinlich
2603	Tonisch-klonische Muskelkrampf	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Wahrscheinlich
2701	Geschmacksstörung	Wiederhergestellt	Schwer	Nein	Definitiv
2703	Abnormales Verhalten	Laufend	Schwer	Nein	Möglich
2801	Verstopfung	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Definitiv
2807	Unruhe	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Möglich
2814	Erbrechen	Laufend	Mäßig	Nein	Möglich
2906	Übelkeit	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Nicht-bezogen
	Erbrechen	Wiederhergestellt	Mäßig	Nein	Nicht-bezogen
	Fieber	Wiederhergestellt	Schwer	Nein	Nicht-bezogen
	Bauchschmerzen	Wiederhergestellt	Schwer	Nein	Nicht-bezogen
	Harnwegsinfekt	Wiederhergestellt	Mäßig	Ja	Nicht-bezogen
2911	Asthma	Laufend	Mild	Nein	Nicht-bezogen
3005	Abnormales Verhalten	Wiederhergestellt	Mild	Nein	Unwahrscheinlich
3502	Würgend	Wiederhergestellt	Schwer	Nein	Möglich
2505	Gastrointestinale Aktivitätsstörung	Wiederhergestellt	Mäßig	Ja	Möglich

Wiederh. m. Folgek. = Wiederhergestellt. mit Folgekrankheit; a - Einschätzung des Prüfarzt zum Zusammenhang

Gastrointestinale UE waren die häufigste Art von UE; ansonsten war kein Trend in den Ereignistypen erkennbar, die zum Abbruch der Behandlung führten. Erbrechen und Verstopfung führten jeweils bei drei Probanden zum Therapieabbruch, abnormales Verhalten führte bei zwei Patienten zum Abbruch. Alle anderen unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden jeweils bei einem Patienten berichtet.

Abgesehen von der 24-wöchigen Open-Label-Studie von Zeller et al. (2012b) gab es in keiner der zulassungsrelevanten oder unterstützenden Studien Todesfälle. In dieser Studie starben 3 Probanden innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgrund eines UE, welches der Prüfarzt „kein Zusammenhang mit Studienmedikation“ bzw. „Zusammenhang mit Studienmedikation unwahrscheinlich“ einstuft.

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der Todesfälle in Zeller et al. (2012b) aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf Zeller et al. (2012b) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)

Proband	Bevorzugter Begriff	Schweregrad	Ergebnis	Zusammenhang
<b>GP (1 mg / 5 ml), N = 137 (Zeller et al., 2012b)</b>				
1403	Multiorganversagen	Schwer	Tod	Nicht-bezogen
1709	Lungenentzündung Aspiration	Schwer	Tod	unwahrscheinlich
2906	Anoxische Enzephalopathie	Schwer	Tod	Nicht-bezogen

Alle drei Todesfälle traten zu einem Zeitpunkt auf, an dem der Proband kein GP mehr einnahm, jedoch innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis. Nach 6 Monaten traten keine weiteren Todesfälle auf (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010b). Patient 1403 erhielt 3 Wochen lang GP, starb jedoch 2 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels an Multiorganversagen, das sekundär durch Sepsis infolge einer Harnwegsinfektion ausgelöst wurde. Patient 1709, der 3 Monate lang GP erhielt, starb 4 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation an Aspirationspneumonie. Patient 2906, der 4 Monate lang GP erhielt, starb 20 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments an einer anoxischen Enzephalopathie. Zwei Probanden (1709 und 2906) hatten PK- und Labordaten zur Verfügung. Die FDA führte eine Überprüfung dieser Daten durch und kam zum Schluss, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass GP mit diesen Todesfällen in einem kausalen Zusammenhang steht (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010b).

Darüber hinaus führte die FDA eine weitere Analyse durch, um die Häufigkeit von Todesfällen in der Open-Label-Studie mit der erwarteten Häufigkeit für eine Population von Patienten mit Zerebralparese oder anderen neurologischen Störungen zu vergleichen. Die Umrechnung der Gesamtbelastung des Medikaments auf eine Sterblichkeitsrate, wurde von der epidemiologischen Abteilung der FDA („Division of Epidemiology (DEPI)“) mit 45 pro 1000 Personenjahre berechnet. Da diese Punktschätzung auf nur 3 Todesfälle innerhalb eines kurzen Zeitraums basierte, war das KI von 85 % bei 15 bis 140 Todesfällen pro 1000 Personenjahren sehr weit. Eine systematische Suche durch die DEPI in Mortalitätsdatenbanken ergab, dass für eine ähnliche Population von altersadaptierten Personen mit Zerebralparese und mit kognitiver Beeinträchtigung, Tetraplegie und einer Ernährungssonde die erwartete Mortalitätsrate 36 bis 39 Todesfälle pro 1000 Jahre beträgt

(siehe Strauss et al. (2007) und Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)).

Die FDA kam zum Schluss, dass die in der klinischen Studie beobachtete Rate ähnlich der erwarteten war und innerhalb der Grenzen einer Hintergrundmortalitätsinzidenz für diese Population betrachtet wird. Obwohl die Hintergrund-Mortalitätsrate für die Population mit Zerebralparese für eine junge Population hoch erscheinen mag, sollte beachtet werden, dass die für diese Studie rekrutierte Population aufgrund der Schwere ihrer Zerebralparese mehr medizinische Komplikationen aufwies. Die Mortalität steigt bei Patienten mit Zerebralparese signifikant an, wenn Faktoren wie Bewegungsmangel und Ernährungssonde hinzukommen. Kinder mit milderer Zerebralparese waren bei Zeller et al. (2012b) ausgeschlossen, da moderater bis schwerer Speichelfluss, der für die Aufnahme in die Studie erforderlich war, eher mit schwerer Zerebralparese einhergeht (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010b).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.7.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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 bei der Anwendung in mindestens einem der europäischen Mitgliedsstaaten in den letzten 10 Jahren (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)

UE, die nach der Verabreichung von GP beobachtet und nach Geschlecht und / oder Ethnie stratifiziert wurden, sind in der öffentlich zugänglichen Literatur nicht verfügbar. Für die spezifische Anwendung von GP in der vorgeschlagenen Indikation und in der pädiatrischen Zielpopulation wurden UE von Zeller et al. (2012a), Zeller et al. (2012b) und Mier et al. (2000) berichtet. Ähnlich wie in den allgemeinen wissenschaftlichen Berichten über GP wurde in diesen Studien keine Stratifikation bezüglich der Art oder Häufigkeit unerwünschter

Ereignisse nach Geschlecht und / oder Ethnie veröffentlicht, und es wurden keine Unterschiede bzgl. Geschlechts- und / oder Ethnie berichtet.

Zudem berichten derzeit gültige medizinische Leitlinien für die Verwendung von GP bei Sialorrhö bei Kindern keine besonderen Indikationen, Kontraindikationen und / oder Warnungen im Zusammenhang mit Geschlecht und / oder Ethnie bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse (Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, 2014).

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Pharmakokinetik von GP wurde in der wissenschaftlichen Literatur nicht berichtet. Der Übersichtsartikel von Garnock-Jones (2012), erwähnt nicht einen geschlechtsbedingten Unterschied, und die Produktinformationen für Sialanar® gibt keinen Hinweis, dass ein solcher Unterschied besteht. Proveca ist daher der Meinung, dass das Geschlecht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition mit GP hat.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Diese Studie von Zeller et al. (2012b) zeigte, dass die Behandlung mit GP über 24 Wochen bei Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren und mit chronisch mittelschwerem bis schwerem Speicheln mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen gut vertragen wurde. Mehr als 80 % der Patienten hatten Zerebralparese, mehr als 90 % waren entwicklungsbehindert und hatten eine beeinträchtigte Sprache, etwa 75 % wohnten zu Hause bei einem Elternteil oder einem Pflegeelternanteil oder Vormund und mehr als 60 % waren GP-naïv.

In klinischen Studien mit GP zur Behandlung des Speicheln bei Patienten mit Zerebralparese und anderen neurologischen Entwicklungsstörungen wurden keine unerwarteten Sicherheitsprobleme festgestellt (Zeller et al., 2012b). Das primäre unerwünschte Ereignis, das bei der Behandlung mit GP beobachtet wurde, war Verstopfung; weitere UE standen in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von GP als Anticholinergikum.

In der 24-wöchigen, offenen Studie von Zeller et al. (2012b) wurden 137 Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren GP verabreicht. In Woche 24 waren 52,3 % (95 % KI, 43,7 % - 60,9 %) der Patienten Responder ( $\geq 3$  Punkt Reduktion im mTDS). Der Anteil der Responder über die gesamte 24-wöchige Studienzeit und den sechs Visiten (Messpunkten) lag zwischen 40,3 % und 56,7 % .

Zeller et al. (2012b) stellte fest, dass der Anteil der Patienten mit sehr schwerem, schwerem oder mäßigem Speicheln, nach 24-wöchiger Behandlung mit GP deutlich reduziert war.

Verbesserungen im Ausmaß des Speichelns wurden auch unter Verwendung der visuellen Analogskala als Bewertungsmaßstab beobachtet. Die meisten Eltern/pflegende Personen und Prüfärzte bewerteten GP als eine zufriedenstellende Behandlung.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Der Vorteil von GP bei der Behandlung von Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern mit chronischen neurologischen Erkrankungen wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien von Zeller et al. (2012a) und Mier et al. (2000) festgestellt. Beides waren Studien mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen. Die zentrale 8-wöchige Studie von Zeller et al. (2012a) wurde mit 38 Patienten durchgeführt und zeigte eine signifikante Überlegenheit von GP gegenüber Placebo bei der Reduktion der Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern im Alter von 3 bis 16 Jahren. Die Dosistitration folgte dem Standardprinzip, wobei die Behandlung mit einer niedrigen Dosis beginnt, die allmählich ansteigt, um Wirksamkeit und Verträglichkeit auszubalancieren. Die initiale Dosis betrug 0,02 mg / kg / Einzeldosis (dreimal täglich), die alle 5 bis 7 Tage in Schritten von 0,02 mg / kg / Einzeldosis erhöht wurde bis zu einer Höchstdosis von 0,1 mg / kg / Einzeldosis (wobei die Höchstdosis von 3 mg dreimal täglich unabhängig vom Gewicht nicht überschritten werden sollte). Die Ansprechrate in Woche 8 ( $\geq 3$  Punkte Verbesserung auf dem mTDS) war signifikant höher bei GP (14 / 19; 73,7 %) als bei Placebo (3 / 17; 17,6 %) ( $p = 0,0011$ ), mit Verbesserungen im mTDS ab 2 Wochen nach Behandlungsbeginn (52,6 % vs. 0 %;  $p = 0,0007$ ).

Die Studie von Mier et al. (2000), die an 39 Kindern im Alter von 4 Jahren und älter mit neurologischen Entwicklungsstörungen und schwerer Sialorrhö durchgeführt wurde, zeigte eine Überlegenheit von GP gegenüber Placebo. Die Dosen wurden in 0,6 mg-Schritten in beiden Gruppen erhöht, jedoch auf Basis unterschiedlicher Initialdosen: 0,6 bis 2,4 mg in der Gruppe mit geringerem Gewicht und 1,2 bis 3,0 mg in der Gruppe mit höherem Gewicht. Der Punktwert auf dem mTDS verbesserte sich linear mit steigender Dosis über die 4-wöchige Titrationsperiode. Punktwerte waren 6,0 bei Dosisstufe 1, 4,5 bei Dosisstufe 2, 3,6 bei Dosisstufe 3 und 2,6 bei Dosisstufe 4. Nach weiteren 4 Wochen, auf der individuell höchsten Dosis, war der mittlere Punktwert weiter auf 2,3 gesunken. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im vollständigen Einklang mit denen von Zeller et al. (2012a). Die mittleren mTDS Punktwerte verbesserten sich dosisabhängig über die ersten 4 Wochen mit entsprechenden dosisabhängigen Verbesserungen der Ansprechrate (in diesem Fall eine 4-Punkte-Verbesserung im mTDS Punktwertes). Von den 27 Probanden, die die Studie abschlossen, verbesserten 92,6 % ihren Punktwert im TDS um mindestens 4 Punkte, wenn sie GP

erhielten; nur 3 Studienabschließer hatten eine mTDS-Bewertung von 4,0 bei Woche 8 (gelegentlich nass auf Lippen und Kinn) oder schlechter.

Diese beiden randomisierten, doppelblinden Studien werden von einer Langzeit-Sicherheitsstudie von Zeller et al. (2012b) unterstützt. In dieser 24-wöchigen, offenen Studie wurde GP 137 Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren verabreicht. In Woche 24 waren 52,3 % (95 % KI, 43,7 % - 60,9 %) der Patienten Responder ( $\geq 3$  Punkt Reduktion im mTDS). Der Anteil der Responder über die gesamte 24-wöchige Studienzeit und den sechs Visiten (Messpunkten) lag zwischen 40,3 % und 56,7 % .

Tabelle 4-48: Wirksamkeit von Sialanar® (GP) bei Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern mit einer neurologischen Grunderkrankung basierend auf den beiden RCT

Effekt	Kurze Beschreibung	Einh eit	Behandlung (GP)	Kontrolle (Placebo)	Unsicherheit/ Stärke der Evidenz	Referenzen
<b>Vorteilhafte Effekte</b>						
mTDS Responder	Anteil mit $\geq 3$ -Punkte Verbesserung in Woche 8	N (%)	14/19 (73,7)	3/17 (17,6)	p = 0,0011	Zeller 2012a
mTDS	Durchschnittliche Verbesserung in Woche 8		3,94	0,71	p < 0,0001	Zeller 2012a
Beurteilung durch Prüfarzt	Anteil, der Behandlung als lohnend eingestuft hat	%	84,2	41,2	p = 0,0140	Zeller 2012a
Beurteilung durch Eltern / pflegende Person	Anteil, der Behandlung als lohnend eingestuft hat	%	100	56,3	p = 0,0017	Zeller 2012a
<b>Nachteilige Effekte (Auswahl)</b>						
Mundtrockenheit / übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten		%	18 - 40	0 - 11		Zeller 2012a und Mier 2000
Verstopfung		%	18 - 30	0 - 22		Zeller 2012a und Mier 2000
Erbrechen		%	10 - 30	0 - 11		Zeller 2012a und Mier 2000
Verstopfte Nase		%	10 - 30	3 - 5		Zeller 2012a und Mier 2000
Gesichtsrötung		%	10 - 25	0 - 17		Zeller 2012a und Mier 2000
Harnverhalt		%	13 - 15	0		Zeller 2012a und Mier 2000
Durchfall		%	3 - 10	3 - 4		Zeller 2012a und Mier 2000

Mit dem Studiendesign und der Analyse/Berichterstattung der Studie Zeller et al. (2012a) und insbesondere der Studie Mier et al. (2000) sind eine Reihe von Unsicherheiten verbunden. Die Unsicherheiten beziehen sich auf das gesamte Studiendesign, die Verblindung, die Anreicherung der Studienpopulation, die Analysepopulation, die Imputationsmethode für fehlende Daten und die Berichterstattung der Ergebnisse nach Altersgruppen sowie andere Aspekte.

Die Studien Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) waren darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Darreichungsform von GP (1mg / 5ml) zu untersuchen, welche basierend auf diesen Studien als Cuvposa® für Patienten im Alter von 3 bis 16 Jahren mit chronischer, schwerer Sialorrhö und mit neurologischen Erkrankungen (z. B. Zerebralparese) in den USA zugelassen wurde.

Um die in Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) publizierten Dosierungsschema und klinischen Daten mit Sialanar® (0,4 mg GP / ml) zu verknüpfen, führte Proveca eine Cross-over-Studie (zweistufig offen, Einzeldosis, zwei Perioden, zwei Sequenzen) an 66 gesunden Freiwilligen durch (PRO/GLY/001) (Proveca Ltd., 2014), mit dem Ziel, die Bioverfügbarkeit einer 2 mg GP-Dosis von Sialanar® mit der von Cuvposa® zu vergleichen.

Wie erwartet, war die Absorption von GP innerhalb und zwischen den Probanden sehr variabel. Die Bioverfügbarkeit von Sialanar® war um etwa 25% höher als die von Cuvposa®, die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um etwa 22% höher. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Populations-PK-Modell entwickelt, um das Dosierungsschema von Sialanar® zu optimieren und auf das von Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) zur Erhebung der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten beschriebene Dosierungsschema abzustimmen.

Der daraus resultierende Dosis-Titrationsplan wurde in der Zulassung von Sialanar® verwendet und basiert auf einer 20% geringeren GP-Dosis von Sialanar® im Vergleich zu Cuvposa®.

Zudem wird die Notwendigkeit einer individuellen Dosistitration zur Optimierung des Verhältnisses von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die seit vielen Jahren bekannte Unvorhersagbarkeit der Absorption von GP nach oraler Applikation (aus jeder Formulierung) erklärt.

Die Daten von Zeller et al. (2012a) und Zeller et al. (2012b) zeigen, dass die Mehrzahl der UE, die häufiger bei Patienten auftreten, die mit GP statt mit Placebo behandelt wurden, typische anticholinerge Effekte waren. Dazu gehörten trockener Mund / übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten, Verstopfung, Erbrechen, verstopfte Nase, Gesichtsrötung, Verhaltensänderungen, Harnverhalt und Durchfall. Diese Ereignisse traten mit einer Häufigkeit im Bereich von 10 % bis 40 % in der GP-Gruppe auf, in der Placebo-Gruppe mit 0 % bis 22%.

Das Auftreten von UE ist dosisabhängig (Zeller et al. (2012b)). Die Dosistitration folgte dem Standardprinzip, wobei die Behandlung mit einer niedrigen Dosis beginnt, die allmählich gesteigert wird, bis Wirksamkeit und Verträglichkeit in einem akzeptablen Verhältnis stehen. Die UE sind bekannte anticholinerge Wirkungen, die alle von der Pflegeperson im Gespräch mit dem verschreibenden Arzt beurteilt werden können. Die Gebrauchsanweisung enthält zudem detaillierte Anweisungen darüber, auf welche unerwünschten Wirkungen man achten sollte und wie diese zu behandeln sind.

Vor der Zulassung von Sialanar® gab es für die Indikation der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen keine lizenzierten Behandlungsoptionen in Deutschland.

Bei der Behandlung von Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen hat sich GP ebenfalls als sehr wirksam erwiesen. Diese Effekte sind für die behandelten Patienten von erheblicher klinischer Bedeutung und wurden in zwei RCTs sowie einer einarmigen Open-Label Studie nachgewiesen. Zudem hat Evidenz aus der klinischen Praxis der letzten 10 Jahre in Großbritannien gezeigt, dass die Sialorrhö in der definierten Zielpopulation mit GP angemessen kontrolliert werden kann. Die PUMA Zulassung für Sialanar® basiert auf einer Zulassung 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)

Das Gesamtsicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sialanar® hinsichtlich der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen wurde angemessen charakterisiert. Das Sicherheitsprofil von Glycopyrronium als Wirkstoff ist gut etabliert und steht im Einklang mit anderen Anticholinergika. UE, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind über alle Studien hinweg konsistent. Das Auftreten von UE ist dosisabhängig. Da ein Titrationsschema für Sialanar® erforderlich ist, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren, wird antizipiert, dass der Großteil der UE, die während der Dosistitration auftreten, durch eine individuelle Dosisreduktion behandelt werden können.

Somit deckt Sialanar®, als erstes für die symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassene pädiatrische Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil, einen bis zur Zulassung von Sialanar® nicht gedeckten therapeutischen Bedarf. Für Kinder mit einer neurologischen Erkrankung und damit assoziierter schwerer Sialorrhö, die durch übermäßigen Speichelfluss zusätzlich geschwächt sind, stellt Sialanar® eine dringend benötigte Therapieoption dar.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Bis zur Zulassung von Sialanar<sup>®</sup> waren zur Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Der G-BA hat als ZVT für Sialanar<sup>®</sup> 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

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 et al. (2012a) und Mier et al. (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.

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

Als pädiatrisches Arzneimittel zeigt Sialanar® folgende Vorteile:

- Zugelassene Therapie in der Indikation Sialorrhö bei neurologischen Erkrankungen
- Zugelassenes PUMA-Arzneimittel
- Spezifische pädiatrische Formulierung
- Anwenderfreundliche Applikationsform
- Nachgewiesene Wirksamkeit
- Gut dokumentiertes Sicherheitsprofil

Bei der Behandlung von Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen hat sich GP als sehr wirksam erwiesen. Diese Effekte sind für die behandelten Patienten von erheblicher klinischer Bedeutung und wurden in zwei RCTs sowie einer einarmigen Open-Label Studie nachgewiesen. Zudem hat Evidenz aus der klinischen Praxis der letzten 10 Jahre in Großbritannien gezeigt, dass die Sialorrhö in der definierten Zielpopulation mit GP angemessen kontrolliert werden kann. Die PUMA Zulassung für Sialanar® basiert auf einer Zulassung 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)

Das Gesamtsicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sialanar® hinsichtlich der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit neurologischen Störungen wurde angemessen charakterisiert. Das Sicherheitsprofil von Glycopyrronium als Wirkstoff ist gut etabliert und steht im Einklang mit anderen Anticholinergika. UE, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind über alle Studien hinweg konsistent. Das Auftreten von UE ist dosisabhängig. Da ein Titrationsschema für Sialanar® erforderlich ist, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren, wird antizipiert, dass der Großteil der UE, die während der Dosititration auftreten, durch eine individuelle Dosisreduktion behandelt werden können.

Somit deckt Sialanar®, als erstes für die symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassene pädiatrische Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil, einen bis zur Zulassung von Sialanar® nicht gedeckten therapeutischen Bedarf. Für Kinder mit einer neurologischen Erkrankung und damit assoziierter schwerer Sialorrhö, die durch übermäßigen Speichelfluss zusätzlich geschwächt sind, stellt Sialanar® eine dringend benötigte Therapieoption dar.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche mit symptomatischer Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Beträchtlicher Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht anwendbar.

#### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht anwendbar.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Sialanar® wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen. PUMA ist 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. 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)

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>,

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Sialorrhö bezeichnet einen 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. Erhöhter Speichelfluss ist bei Säuglingen normal, stoppt allerdings im Alter zwischen 15 bis 18 Monaten und wird als pathologisch

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

angesehen, wenn die Sialorrhö im Alter von 4 Jahren oder älter noch immer vorliegt (Hockstein et al., 2004). Bei Kindern mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen kann das Speicheln durch eine Überproduktion von Speichelsekreten und / oder orale motorische Dysfunktionen verursacht werden (Harris und Purdy, 1987). Komplikationen der Sialorrhö können sowohl physischer als auch psychischer Natur sein und können einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Sialorrhö kann zu Perioralschorf, Reizung und Mazeration führen, mit sekundärer Infektion der Gesichtshaut, Dehydrierung und erhöhtem Risiko einer stillen Speichelaspiration, die zu rezidivierenden Infektionen der Atemwege führen können (Mier et al., 2000). 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, 2003, Senner et al., 2004, Blasco und Allaire, 1992). In der Schule können diese Kinder keine Bücher oder Computerelektronik teilen (Hockstein et al., 2004), und das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit und Abhängigkeit kann sich erhöhen (Van der Burg et al., 2006, Reddihough et al., 2011).

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

Der mTDS wurde im Rahmen der von (Zeller et al., 2012a, Zeller et al., 2012b) durchgeführten Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse zu GP bei Kindern mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen wurde der mTDS unter diesen Namen verwendet. Für denselben Zweck wurde diese Skala in der Studie von (Mier et al., 2000) verwendet, jedoch ohne explizit als mTDS bezeichnet worden zu sein.

Unter dem Namen Sialorrhö Scoring Scale (SSS) wurde der mTDS auch zur Messung der Häufigkeit und Schwere des Speicheln bei Erwachsenen mit Parkinson-Krankheit und mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) verwendet (Arbouw et al., 2010, Abdelnour-Mallet et al., 2013). Bei eben dieser zuletzt genannter Patientengruppe wurde die Skala von Abdelnour-Mallet et al. (2013) im Vergleich zu zwei anderen subjektiven Skalen, der Oral Secretions

Scale (OSS) und der überarbeiteten ALS-Skala (ALSFRS-R) validiert. Abdelnour-Mallet et al. (2013) haben die Inter- / Intra-Rater Reliabilität ("reliability") der SSS (mTDS) in der Indikation ALS analysiert. Dabei wurde Sialorrhö bei 69 ALS Patienten von vier Reviewern bewertet: zwei Neurologen, einer Krankenschwester und einem Logopäden. Die Inter-Rater-Reliabilität wurde durch Kappa-Koeffizienten bewertet. Die Autoren haben auch die Antworten von Patienten und deren Pflegekräfte verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die SSS eine hohe Inter- / Intra-Rater-Reliabilität aufweist (Kappa-Koeffizient: 0,88). Auch die Intra-Rater Reliabilität konnte dabei validiert werden (SSS kappa-Koeffizient: 0,79) sowie die Übereinstimmung zwischen den Antworten der Patienten und der Pflegekräfte.

Das Zentrum für Arzneimittelbewertung und -forschung (CDER) der FDA diskutierte in seiner Zusammenfassung der Untersuchung zur Zulassung von GP in den USA die Verwendung des mTDS (FDA, 2010) und schlussfolgerte, dass diese Skala in klinischen Studien verwendet werden kann: „[...] Die Teilnehmer an der beratenden Ausschusssitzung im Jahr 2001 empfahlen für die Wirksamkeitsnachweise die Verwendung dieser Skala, um die Wirksamkeit zu demonstrieren, die in erster Linie auf ihrer Vorgeschichte in der Erforschung des Speicheln bei Patienten mit Zerebralparese beruht“ (Center for Drug Evaluation and Research of the FDA, 2010b). In der den relevanten Studien zu GP Zeller et al. (2012a), Zeller et al. (2012b) und Mier et al. (2000) wurde der mTDS genutzt.

Der mTDS ist eine modifizierte Skala der Vorgängerversion TDS. Beide Skalen messen jedoch ähnliche Konzepte, und beide Skalen messen sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad des Speicheln (vgl. Tabelle 4-50) wurden die ursprünglich fünf Kategorien auf neun erweitert, wobei alle Kategorien mit Ausnahme der Kategorie „trocken/kein Speicheln“ in zwei weitere Kategorien aufgeteilt wurden, nämlich gelegentlich und häufig. In allen in der Literatur identifizierten Studien wurde kein direkter Vergleich zwischen TDS und mTDS durchgeführt.

Tabelle 4-50: 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, Tablett und Gegenstände werden nass; häufig

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

Der TDS hat eine lange Vorgeschichte in der Anwendung zur Bewertung von Speichelfluss. Dieser erschien erstmals in der Literatur im Jahr 1989 (Camp-Bruno et al., 1989) und basierend auf einer aktuellen PubMed-Suche, seitdem in zweiundzwanzig Zeitungsartikeln. Im Artikel von Camp-Bruno et al. (1989) diskutieren die Autoren die Entwicklung und Erprobung des TDS. Sie weisen darauf hin, dass sie den TDS entwickelt haben, um sich des nicht gedeckten Bedarfs an Maßnahmen zur Bewertung des Ausmaßes von Speicheln anzunehmen:

1. Direkte Messungen der Speichelflussraten und -volumina sind möglich, aber irrelevant, während die quantitative Erfassung von aus dem Mund entwichenem Speichel relevant aber unpraktisch ist.
2. Da der Speichelfluss über die Zeit und von Patient zu Patient stark variiert, ist ein durchschnittlicher, für das Speicheln repräsentativer Wert erforderlich, der auf wiederholten täglichen Messungen basiert.

Die meisten der vor der Entwicklung des TDS existierenden Skalen bewerteten eher den "Grad der Verbesserung" nach der Arzneimittelverabreichung anstatt das Ausmaß des Speicheln zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Arzneimittelverabreichung. In ihrer Arbeit verglichen Camp-Bruno et al. (1989) die TDS, welche einen eher subjektiven Charakter hat, mit einer eher objektiveren Methode, bei der durch Beobachtung über einen gewissen Zeitraum festgestellt wird, ob ein Speichel-Ausfluss oder Speichelblasen vorliegen. Durch eine hohe Re-Test-Reliabilität wie auch Korrelation zwischen dem TDS und der Vergleichsmethode konnte so der TDS validiert werden.

Tabelle 4-51: Beispiele für die Verwendung des TDS und mTDS in klinischen Studien (eigene Recherche)

Autor, Jahr	Jahr	Behandlung	TDS(S)	mTDS(S)
Camp-Bruno et al. (1989)	1989	Benzotropin	1	
Mier et al. (2000)	2000	GP vs. Placebo		1
CDER statement Center for Drug Evaluation and Research of the FDA (2010b)	2001	NA		✓
Jongerius et al. (2004)	2004	Scopolamin vs. BTX A	1	
Jongerius et al. (2005)	2005	BTX A	1	
Wilken et al. (2008)	2008	BTX A vs. BTX B	1	
Van der Burg et al. (2009)	2009	Selbst-Management	1	
Jeung et al. (2012)	2012	BTX A	1	
Zeller et al. (2012a)	2012	GP		1
Zeller et al. (2012b)	2012	GP vs. Placebo		1
Ciftci et al. (2013)	2013	BTX A	1	
Validierung von mTDS (als SSS) bei erwachsenen ALS Patienten Abdelnour-Mallet et al. (2013)	2013	NA (methodische Studie)		✓
Daniel und Cardona (2014)	2014	BTX A	1	
Formeister et al. (2014)	2014	BTX A or Chirurgie	1	
Duan et al. (2015)	2015	CPVS	1	
Montgomery et al. (2016)	2016	Pharmakotherapie, BTX A,	1	

		Chirurgie		
--	--	-----------	--	--

BTX, Botulinumtoxin; CDER, Center for Drug Evaluation and Research; CPVS, zervikale perivaskuläre Sympathektomie; mTDS, modified Teacher's Drooling Scale; NA, nicht zutreffend; TDS, Teacher's Drooling Scale; S, subjektiv

Der mTDS wurde zusammen mit anderen objektiven Test- und Messsystemen zur Bestimmung des Ausmaßes des Speichelflusses in einer in der Literaturübersicht identifizierten Validierungsstudie (Abdelnour-Mallet et al., 2013) aufgeführt:

### **Drooling Quotient (DQ)**

Der DQ ist eine validierte semiquantitative, direkte Beobachtungsmethode zur Messung des Speichelflusses und wurde in zwei Studien neben der TDS genannt (Jongorius et al., 2004, Jongorius et al., 2005). In beiden Studien zeigten TDS und DQ ein ähnliches Ergebnis und widersprachen sich nicht, jedoch war eine Studie ein Fallbericht über einen einzelnen Patienten (Jongorius et al., 2005).

### **Salivary Flow Rate (SFR)**

Die SFR ist eine objektive Methode zur Messung des Speichelflusses, basierend auf dem Gewicht von Speichel, der während einer bestimmten Zeit gesammelt wird. In zwei Studien wurde gleichzeitig, sowohl der TDS als auch die SFR verwendet (Jongorius et al., 2005, Duan et al., 2015). Auch wenn die Studie von Jongorius et al. 2005 einen Bericht über einen einzelnen Patientenfall darstellt, so zeigten in beiden Studien die TDS und SFR ein ähnliches Ergebnis und in keinem Fall widersprachen sie sich direkt. In Jongorius et al. (2004) wurden die TDS und die SFR zu vier Zeitpunkten nach dem Ausgangswert erhoben. Auch hier wurde ein ähnliches Ergebnismuster zwischen den Messmethoden festgestellt, jedoch war im Fall des TDS für alle drei Zeitpunkte ein positiver Effekt im Vergleich zum Ausgangswert zu verzeichnen, während der SFR nur für den ersten Zeitpunkt einen statistisch signifikanten positiven Effekt aufwies.

### **Drooling Count (DC)**

Der DC ist eine objektive Methode, den Speichelfluss anhand des Gewichts von Speichel, der in einer definierten Zeit gesammelt wurde, zu quantifizieren. In nur einer Studie wird von einem parallelem Einsatz von TDS und DC berichtet (Jeung et al., 2012). Die mittleren Werte in der TDS und im DC zeigten im Zeitverlauf ein ähnliches Muster hinsichtlich der Rate des Therapie-Ansprechens während der Behandlung. Im Fall beider Messmethoden waren die Mittelwerte der Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant. Wenn jedoch die Rate für das Ansprechen auf die Therapie zwischen TDS und DC verglichen wurde, gab es eine große Diskrepanz (35,2 gegenüber 70,5). Es wurde vermutet, dass der subjektive Charakter des TDS und die Erwartungen der Eltern ursächlich für den Unterschied sein könnten (Jeung et al., 2012). Darüber hinaus ist es möglich, dass es zwischen den Messungen einen Unterschied in der Stringenz gab, nach denen ein Patient als Responder (der auf die Therapie angesprochen hat) eingestuft wird. So wurde ein Patient als ein Responder angesehen, wenn der DC sich um  $\geq 50$  % verringert hatte, während im Fall des TDS eine

Abnahme um > 2 Punkte das Kriterium war. Auch wenn die Mittelwerte des TDS und DC nicht direkt im Widerspruch zueinander standen, gab es jedoch einen großen Unterschied zwischen den Skalen hinsichtlich der Größenordnung der Rate für das Therapieansprechen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass mit dem TDS ähnliche Ergebnisse wie mit anderen Messskalen, einschließlich anderer validierter objektiver und subjektiver Skalen zur Erfassung des Sialorrhö gewonnen werden können. Die TDS wurde bei Patienten (hauptsächlich Kinder) mit Zerebralparese und mit starkem Speichelfluss validiert Camp-Bruno et al. (1989), und der mTDS bei erwachsenen Patienten mit ALS und mit schwerer Sialorrhö.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Study	Reference
<b>Mier et al. (2000)</b>	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.
<b>Zeller et al. (2012a)</b>	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  CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH OF THE FDA. 2010b. MEDICAL REVIEW(S) - APPLICATION NUMBER: 022571Orig1s000 (Glycopyrrolate oral solution) [Online]. Available: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022571Orig1s000MedR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022571Orig1s000MedR.pdf</a> [Accessed 19.02.2018].
<b>Zeller et al. (2012b)</b> = <b>NCT00491894</b>	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.  CLINICALTRIALS.GOV. 2012. <i>Safety and Efficacy Study of Oral Glycopyrrolate Liquid for the Treatment of Pathologic (Chronic Moderate to Severe) Drooling in Pediatric Patients 3 to 18 Years of Age With Cerebral Palsy or Other Neurologic Conditions (NCT00491894)</i> [Online]. Available: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00491894?term=NCT00491894&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00491894?term=NCT00491894&amp;rank=1</a> [Accessed 22.02.2018].  CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH OF THE FDA. 2010b. MEDICAL REVIEW(S) - APPLICATION NUMBER: 022571Orig1s000 (Glycopyrrolate oral solution) [Online]. Available: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022571Orig1s000MedR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022571Orig1s000MedR.pdf</a> [Accessed 19.02.2018].

<b>PRO/GLY/001</b>	PROVECA LTD. 2014. CLINICAL STUDY REPORT: A TWO-STAGED OPEN LABEL, SINGLE DOSE, TWO PERIOD, TWO-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO COMPARE THE BIOAVAILABILITY OF 2 mg GLYCOPYRROLONIUM BROMIDE FROM A NEW ORAL SOLUTION (2 mg/5 mL) (TEST PRODUCT) WITH THAT OF 2 mg GLYCOPYRROLONIUM BROMIDE FROM CUVPOSA® (1 mg/5 mL) SOLUTION (REFERENCE PRODUCT) IN AT LEAST 36 HEALTHY MALE AND FEMALE SUBJECTS UNDER FASTING CONDITIONS - PRO/GLY/001.
--------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH OF THE FDA. 2010a. *APPROVAL LETTER - APPLICATION NUMBER: 022571Orig1s000 (Glycopyrrolate oral solution)* [Online]. Available: nicht mehr online verfügbar [Accessed 24.03.2014].
6. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH OF THE FDA. 2010b. *MEDICAL REVIEW(S) - APPLICATION NUMBER: 022571Orig1s000 (Glycopyrrolate oral solution)* [Online]. Available: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022571Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022571Orig1s000MedR.pdf) [Accessed 19.02.2018].
7. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH OF THE FDA. 2013. *Pediatric Exclusivity Study Age Group* [Online]. Available: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs/ucm071754.htm> [Accessed 19.02.2018].
8. CIFTCI, T., AKINCI, D., YURTTUTAN, N. & AKHAN, O. 2013. US-guided botulinum toxin injection for excessive drooling in children. *Diagn Interv Radiol*, 19, 56-60.

9. CLINICALTRIALS.GOV. 2012. *Safety and Efficacy Study of Oral Glycopyrrolate Liquid for the Treatment of Pathologic (Chronic Moderate to Severe) Drooling in Pediatric Patients 3 to 18 Years of Age With Cerebral Palsy or Other Neurologic Conditions (NCT00491894)* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00491894?term=NCT00491894&rank=1> [Accessed 22.02.2018].
10. CONCORDIA INTERNATIONAL - FORMERLY AMCO. 2016. *Robinul 3g, 5g, 10g Powder for Solution for Iontophoresis - Summary of Product Characteristics (UK)* [Online]. electronic Medicines Compendium (eMC). Available: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5342/smpc/print> [Accessed 19.02.2018].
11. DANIEL, S. J. & CARDONA, I. 2014. Onabotulinum toxin A for the treatment of sialorrhea in familial dysautonomia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78, 879-81.
12. DES JARLAIS, D. C., LYLES, C., CREPAZ, N. & GROUP, T. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*, 94, 361-6.
13. 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0751_S2k_Hypersalivation_2013-02.pdf) [Accessed 19.12.2017].
14. DUAN, Y., GAO, X., LUO, X. & SUN, C. 2015. Evaluation of the efficacy of cervical perivascular sympathectomy on drooling in children with athetoid cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 19, 280-5.
15. 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.
16. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003785.pdf) [Accessed].
17. 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000413.jsp&mid=WC0b01ac0580925c40) [Accessed 14.02.2018].
18. FORMEISTER, E. J., DAHL, J. P. & ROSE, A. S. 2014. Surgical management of chronic sialorrhea in pediatric patients: 10-year experience from one tertiary care institution. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78, 1387-92.
19. GARNOCK-JONES, K. P. 2012. Glycopyrrolate oral solution: for chronic, severe drooling in pediatric patients with neurologic conditions. *Paediatr Drugs*, 14, 263-9.
20. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-029 zu Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der schweren Sialorrhö.
21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2017b. *Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz. AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 5. August*

2017. [Online]. Available: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO\\_2017-04-20\\_iK-2017-08-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf) [Accessed 13.09.2017].
22. HARRIS, S. R. & PURDY, A. H. 1987. Drooling and its management in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 29, 807-11.
23. HOCKSTEIN, N. G., SAMADI, D. S., GENDRON, K. & HANDLER, S. D. 2004. Sialorrhoea: a management challenge. *Am Fam Physician*, 69, 2628-34.
24. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Accessed 13.09.2017].
25. JEUNG, I. S., LEE, S., KIM, H. S. & YEO, C. K. 2012. Effect of botulinum toxin a injection into the salivary glands for sialorrhoea in children with neurologic disorders. *Ann Rehabil Med*, 36, 340-6.
26. JONGERIUS, P. H., VAN DEN HOOGEN, F. J., VAN LIMBEEK, J., GABREELS, F. J., VAN HULST, K. & ROTTEVEEL, J. J. 2004. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*, 114, 620-7.
27. JONGERIUS, P. H., VAN HULST, K., VAN DEN HOOGEN, F. J. & ROTTEVEEL, J. J. 2005. The treatment of posterior drooling by botulinum toxin in a child with cerebral palsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41, 351-3.
28. MEDICINES & HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY UK. 2016. 2016. *UKPAR Glycopyrronium Bromide 1 mg and 2 mg tablets - PL 20117/0094-0095* [Online]. Available: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con399330.pdf>.
29. MIER, R. J., BACHRACH, S. J., LAKIN, R. C., BARKER, T., CHILDS, J. & MORAN, M. 2000. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154, 1214-8.
30. MONTGOMERY, J., MCCUSKER, S., LANG, K., GROSSE, S., MACE, A., LUMLEY, R. & KUBBA, H. 2016. Managing children with sialorrhoea (drooling): Experience from the first 301 children in our saliva control clinic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 85, 33-9.
31. 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].
32. 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.
33. PROVECA LTD. 2014. CLINICAL STUDY REPORT: A TWO-STAGED OPEN LABEL, SINGLE DOSE, TWO PERIOD, TWO-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO COMPARE THE BIOAVAILABILITY OF 2 mg GLYCOPYRRONIUM BROMIDE FROM A NEW ORAL SOLUTION (2 mg/5 mL) (TEST PRODUCT) WITH THAT OF 2 mg GLYCOPYRRONIUM BROMIDE FROM CUVPOSA® (1 mg/5 mL) SOLUTION (REFERENCE PRODUCT) IN AT LEAST 36 HEALTHY MALE AND FEMALE SUBJECTS UNDER FASTING CONDITIONS - PRO/GLY/001.
34. REDDIHOUGH, D., REID, S. & PLOVER, C. 2011. Evaluation of glycopyrrolate in the treatment of chronic drooling. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 1, 3-7.
35. REISS, M. & REISS, G. 2007. Sialorrhoea--causes and treatment options. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 30, 327-32; quiz 333-4.

36. ROYAL CORNWALL HOSPITALS NHS TRUST. 2014. *Shared Guideline for Glycopyrrolate* [Online]. Available: <https://doclibrary-recht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/Pharmacy/Glycopyrrolate.pdf> [Accessed 19.02.2018].
37. 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.
38. SOZIALGESETZBUCH V. 2017. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist* [Online]. Available: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328) [Accessed 13.09.2017].
39. STRAUSS, D., SHAVELLE, R., REYNOLDS, R., ROSENBLOOM, L. & DAY, S. 2007. Survival in cerebral palsy in the last 20 years: signs of improvement? *Dev Med Child Neurol*, 49, 86-92.
40. TAHMASSEBI, J. F. & CURZON, M. E. 2003. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol*, 45, 613-7.
41. 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.
42. VAN DER BURG, J. J., JONGERIUS, P. H., VAN HULST, K., VAN LIMBEEK, J. & ROTTEVEEL, J. J. 2006. Drooling in children with cerebral palsy: effect of salivary flow reduction on daily life and care. *Dev Med Child Neurol*, 48, 103-7.
43. WILKEN, B., ASLAMI, B. & BACKES, H. 2008. Successful treatment of drooling in children with neurological disorders with botulinum toxin A or B. *Neuropediatrics*, 39, 200-4.
44. 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.
45. 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.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****MEDLINE**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®	
<b>Datum der Suche</b>	15.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1997 to 15.01.2018	
<b>Suchfilter</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(drool* or hypersalivat* or hyper-salivat* or sialorrh?ea).ti,ab,kf,sh.	2774
2	(glycopyrronium or glycopyronium or GPe).ti,ab,kf,kw,id,hw,rn.	1504
3	1 und 2	55
4	Practice Guideline/ or Guideline/ or Guideline Adherence/	62849
5	Guidelines as Topic/ or Practice Guidelines as Topic/	151283
6	Guideline.pt.	17294
7	(guideline? or practice paramet* or ((clinical or practice) adj guid*)).mp.	419115
8	or/4-7	419115
9	(systematic or structured or evidence or trials or studies).ti. and ((review or overview or look or examination or update* or summary).ti. or review.pt.)	169408
10	(0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X or 2046-4053).is.	18127
11	meta-analysis.pt. or (meta-analys* or meta analys* or metaanalys* or meta synth* or meta-synth* or metasynth*).ti,ab,kf,hw.	168740
12	((systematic or meta) adj2 (analys* or review)).ti,kf. or ((systematic* or quantitativ* or methodologic*) adj5 (review* or overview*)).ti,ab,kf,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).ti,ab,kf,hw.	202199
13	(integrative research review* or research integration).tw. or scoping review?.ti,kf. or (review.ti,kf,pt. and (trials as topic or studies as topic).hw.) or (evidence adj3 review*).ti,ab,kf.	188546
14	review.pt. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or electronic database* or bibliographic database* or computeri#ed database* or online database* or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect or ((hand adj2 search*) or (manual* adj2 search*))).tw,hw. or (retraction of publication or retracted publication).pt.)	137391
15	or/9-14	496331
16	*GPe/	640
17	GPe/tu	322
18	GPe/ae, ct, to [Adverse Effects, Contraindications, Toxicity]	187

19	(glycopyrronium or GPe).ti,kf.	681
20	or/16-19	910
21	(drool* or hypersalivat* or hyper-salivat* or sialorrh?ea).ti,kf,sh.	1476
22	8 and (20 or 21)	69
23	15 and (20 or 21)	115
24	3 or 22 or 23	197
25	remove duplicates from 24	171
26	1997 to date, n=166	166

**EMBASE**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	EMBASE	
<b>Datum der Suche</b>	15.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 15.01.2018	
<b>Suchfilter</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	drool* or hypersalivat* or hyper-salivat* or sialorrh?ea).ti,ab,kw,sh.	7175
2	(glycopyrronium or glycopyronium or GPe).ti,ab,kw,id,hw,m.	6240
3	1 and 2	250
4	glycopyrronium/	143
5	(glycopyrronium or GPe).ti,kw.	932
6	exp practice guideline	434187
7	guideline?.hw	323251
8	(guideline? or practice paramet* or ((clinical or practice) adj guid*)).mp	595717
9	or/6-8	694133
10	"systematic review"/ or meta analysis/	231744
11	(systematic or structured or evidence or trials or studies).ti. and ((review or overview or look or examination or update* or summary).ti. or review.sh.)	164120
12	(0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X or 2046-4053).is.	21580
13	meta-analys* or meta analys* or metaanalys* or meta synth* or meta-synth* or metasynth*).ti,ab,kw.	158367
14	((systematic or meta) adj2 (analys* or review)).ti,kw. or ((systematic* or quantitativ* or methodologic*) adj5 (review* or overview*)).ti,ab,kw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).ti,ab,kw,hw.	264984
15	(integrative research review* or research integration).ti,ab,kw. or scoping review?.ti,kw. or (review.ti,kw,sh. and (trials or studies).hw.) or (evidence adj3 review*).ti,ab,kw.	48179
16	review.sh. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo	93900

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

**CENTRAL**

<b>Datenbankname</b>	<b>CENTRAL</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>CENTRAL (Issue 12, 2017; <a href="http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html">http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html</a>;</b>	
<b>Datum der Suche</b>	15.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 15.01.2018	
<b>Suchfilter</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	#1 MeSH descriptor: [Sialorrhoea] this term only	
2	#2 (drool* or hypersalivat* or hyper-salivat* or sialorrhoea or sialorrhoea)	
3	#3 MeSH descriptor: [GPe] this term only	
4	#4 glycopyrronium or glycopyrronium or GPe	
5	#5 (#1 or #2) and (#3 or #4)	19

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Suche nach RCTs unterschied sich nicht von der Suche nach nicht-randomisierten Studien. Lediglich die Auswahlkriterien für die Relevanz der Studien wurde geändert.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach RCTs unterschied sich nicht von der Suche nach nicht-randomisierten Studien. Lediglich die Auswahlkriterien für die Relevanz der Studien wurde geändert.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****TRIAL REGISTRIES**

<b>Datenbankname</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	22.02.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 15.01.2018	
<b>Suchfilter</b>	Child (birth–17)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	glycopyrronium OR glycopyronium OR GPe OR Glyco-P OR Glycopyrrolate	12

**WHO ICTRP**

<b>Datenbankname</b>	WHO ICTRP	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	22.02.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 15.01.2018	
<b>Suchfilter</b>	Children	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	glycopyrronium OR glycopyronium OR GPe OR Glyco-P OR Glycopyrrolate	17

**EUCTR**

<b>Datenbankname</b>	<b>EUCTR</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	22.02.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 15.01.2018	
<b>Suchfilter</b>	Children   Infant and Toddler   Under 18	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	glycopyrronium OR glycopyronium OR GPe OR Glyco-P OR Glycopyrrolate	3

**PharmNet.Bund clinical trials database**

<b>Datenbankname</b>	<b>PharmNet.Bund clinical trials database</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	
<b>Datum der Suche</b>	15.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 15.01.2018	
<b>Suchfilter</b>	Under 18 > Children   Infant and Toddler   Adolescent	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	glycopyrronium OR glycopyronium OR GPe OR Glyco-P OR Glycopyrrolate	1

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach RCTs unterschied sich nicht von der Suche nach randomisierten Studien. Lediglich die Auswahlkriterien für die Relevanz der Studien wurde geändert.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eingeschlossen:

Studie	Titel	Studiendesign
<b>Mier et al. (2000)</b>	MIER, R. J., BACHRACH, S. J., LAKIN, R. C., BARKER, T., CHILDS, J. & MORAN, M. 2000. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> , 154, 1214-8.	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie
<b>Zeller et al. (2012a)</b>	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. <i>Ther Clin Risk Manag</i> , 8, 15-23.	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie

Ausgeschlossen, mit Ausschlussgrund:

Studie	Titel	Studiendesign	Ausschlussgrund
<b>1. Bachrach et al. (1998)</b>	BACHRACH, S. J., WALTER, R. S. & TRZCINSKI, K. 1998. Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhoea in children with cerebral palsy. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> , 37, 485-90.	Survey	A4: Keine klinische Studie
<b>2. Banfi et al. (2015)</b>	BANFI, P., TICOZZI, N., LAX, A., GUIDUGLI, G. A., NICOLINI, A. & SILANI, V. 2015. A review of options for treating sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Respir Care</i> , 60, 446-54.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>3. Cosasert et al. (2010)</b>	COSAERT, K., WILLEMS, L. & SPIRIET, I. 2010. [Glycopyrrolate, an alternative to depropine citratie when treating sialorrhoea] - Volltext nicht verfügbar. <i>Journal de Pharmacie de Belgique</i> , 22-3. [Dutch]	Unklar	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>4. Crowe et al. (2015)</b>	CROWE, B. H. A., SAYER, C., COCKERILL, H., MURPHY, R. & FAIRHURST, C. B. R. 2015. Management of drooling in children with neurodisability. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 1), 12.	Retrospektive Kohorten Chartreview	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>5. Davidson et al. (2011)</b>	DAVIDSON, J., WANG, C., NEIMAN, R. & CAVANAUGH, P. 2011. A Phase-3 multicenter, open-label study assessing the safety of glycopyrrolate oral solution for the management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy or other neurologic conditions. <i>Annals of Neurology</i> , 15), S171.	Prospektive, Kohorten, Phase III multizentrische, open-label Studie	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>6. Dias et al. (2016)</b>	DIAS, B. L., FERNANDES, A. R. & MAIA FILHO, H. S. 2016. Sialorrhoea in children with cerebral palsy. <i>J Pediatr (Rio J)</i> , 92, 549-558.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>7. Edwards et</b>	EDWARDS, A., LANG, C. & JUNG, A. 2016. Saliva	Prävalenzstudie	A5: Kein

Studie	Titel	Studiendesign	Ausschlussgrund
al. (2016)	problems in patients with motor neurone disease: Need for a pro-active approach. <i>Palliative Medicine</i> , 30 (4), S78-S79.		Volltext verfügbar
8. Eiland (2012)	EILAND, L. S. 2012. Glycopyrrolate for chronic drooling in children. <i>Clin Ther</i> , 34, 735-42.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
9. Evatt (2011)	EVATT, M. L. 2011. Oral glycopyrrolate for the treatment of chronic severe drooling caused by neurological disorders in children. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> , 7, 543-7.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
10. Garnock-Jones (2012)	GARNOCK-JONES, K. P. 2012. Glycopyrrolate oral solution: for chronic, severe drooling in pediatric patients with neurologic conditions. <i>Paediatr Drugs</i> , 14, 263-9.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
11. Howard et al. (2017)	HOWARD, J., WIGLEY, J., ROSEN, G. & D'MELLO, J. 2017. Glycopyrrolate: It's time to review. <i>J Clin Anesth</i> , 36, 51-53.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
12. Jongerius et al. (2003)	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. <i>Arch Dis Child</i> , 88, 911-4.	Systematic review	A4: Keine klinische Studie
13. Lee et al. (2017)	LEE, Z. I., YU, K. J., LEE, D. H., HONG, S. K., WOO, S. B., KIM, J. M. & PARK, D. 2017. The Effect of Nebulized Glycopyrrolate on Posterior Drooling in Patients with Brain Injury: Two Cases of Different Brain Lesions. <i>Am J Phys Med Rehabil</i> , 96, e155-e158.	Fallbericht	A4: Keine klinische Studie
14. McGeachan et al. (2017)	MCGEACHAN, A. J., HOBSON, E. V., AL-CHALABI, A., STEPHENSON, J., CHANDRAN, S., CRAWLEY, F., DICK, D., DONAGHY, C., ELLIS, C. M., GORRIE, G., HANEMANN, C. O., HARROWER, T., JUNG, A., MALASPINA, A., MORRISON, K. E., ORRELL, R. W., TALBOT, K., TURNER, M. R., WILLIAMS, T. L., YOUNG, C. A., SHAW, P. J. & MCDERMOTT, C. J. 2017. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> , 18, 1-9.	Survey	A4: Keine klinische Studie
15. Miranda-Rius et al. (2015)	MIRANDA-RIUS, J., BRUNET-LLOBET, L., LAHOR-SOLER, E. & FARRE, M. 2015. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. <i>Int J Med Sci</i> , 12, 811-24.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
16. Montgomery et al. (2016)	MONTGOMERY, J., MCCUSKER, S., LANG, K., GROSSE, S., MACE, A., LUMLEY, R. & KUBBA, H. 2016. Managing children with sialorrhoea (drooling): Experience from the first 301 children in our saliva control clinic. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> , 85, 33-9.	Chart Review	A4: Keine klinische Studie
17. Parr et al. (2012)	PARR, J. R., BUSWELL, C. A., BANERJEE, K., FAIRHURST, C., WILLIAMS, J., O'HARE, A., PENNINGTON, L. & BRITISH ACADEMY OF CHILDHOOD DISABILITY DROOLING STUDY DEVELOPMENT, G. 2012. Management of drooling in children: a survey of UK paediatricians' clinical practice. <i>Child Care Health Dev</i> , 38, 287-91.	Survey	A4: Keine klinische Studie
18. Parr et al. (2014)	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. <i>Trials</i> , 15, 60.	Klinisches Studienprotokoll	A3: Keine Ergebnisse
19. Parr et al. (2016)	PARR, JR., TODHUNTER, E., PENNINGTON, L., COLE, M., MORRISON, J., STOCKEN, D. & COLVER, A. 2016. The drooling reduction intervention (DRI) trial: is hyoscine or glycopyrronium more effective and acceptable for the treatment of drooling in children with neurodisability? <i>Archives of disease in childhood</i> [Online], Conference: Annual Conference of the Royal College of Paediatrics and	Klinische Studie	A5: Kein Volltext verfügbar

Studie	Titel	Studiendesign	Ausschlussgrund
	Child Health, RCPCH 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160426. Conference End: 20160428. 101. Available: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2214.12304">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2214.12304</a>		
<b>20. Parr et al. (2017)</b>	PARR, J. R., TODHUNTER, E., PENNINGTON, L., STOCKEN, D., CADWGAN, J., O'HARE, A. E., TUFFREY, C., WILLIAMS, J., COLE, M. & COLVER, A. F. 2017. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. <i>Arch Dis Child</i> .	Klinische Studie	A2: Keine zugelassene Vergleichstherapie
<b>21. Schaffer et al. (2013)</b>	SCHAFFER, M., HEIMERING, S. & FIEDLER, A. 2013. Treatment of therapy-resistant sialorrhea with transdermal scopolamine in a 10-year-old girl with Wolf-Hirschhorn syndrome. <i>Neuropediatrics. Conference: 39th Annual Meeting of the Society of Neuropediatrics. Innsbruck Austria. Conference Publication.</i> ; 44.	Fallbericht	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>22. Scully et al. (2009)</b>	SCULLY, C., LIMERES, J., GLEESON, M., TOMAS, I. & DIZ, P. 2009. Drooling. <i>J Oral Pathol Med</i> , 38, 321-7.	„Poor-quality“ Reviewbericht	A4: Keine klinische Studie
<b>23. Stern (1997)</b>	STERN, L. M. 1997. Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling. <i>J Paediatr Child Health</i> , 33, 52-4.	Klinische Studie	A1: Beinhaltet erwachsene Patienten
<b>24. Tscheng (2002)</b>	TSCHEG, D. Z. 2002. Sialorrhea - Therapeutic drug options. <i>Ann Pharmacother</i> , 36, 1785-90.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>25. Vidal und Campanera (2017)</b>	VIDAL, D. C. & CAMPANERA, A. C. 2017. Pharmacologic management of drooling in children. Our experience at the cerebral palsy unit, hospital josep trueta (Girona, Spain). <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 21 (Supplement 1), e200.	Retrospektiver Chartreview	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>26. Walshe et al. (2012)</b>	WALSHE, M., SMITH, M. & PENNINGTON, L. 2012. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 11, CD008624.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>27. Young et al. (2011)</b>	YOUNG, C. A., ELLIS, C., JOHNSON, J., SATHASIVAM, S. & PIH, N. 2011. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , CD006981.	Systematischer Review (Cochrane)	A4: Keine klinische Studie
<b>28. Zeller et al. (2012b)</b>	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. <i>Ther Clin Risk Manag</i> , 8, 25-32.	Einarmige, open-label Studie	A4: Keine RCT

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Eingeschlossen:

Studie	Titel	Studiendesign
<b>Zeller et al. (2012b)</b>	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. <i>Ther Clin Risk Manag</i> , 8, 25-32.	Einarmige, open-label Studie

Ausgeschlossen, mit Ausschlussgrund:

Studie	Titel	Studiendesign	Ausschlussgrund
<b>1. Bachrach et al. (1998)</b>	BACHRACH, S. J., WALTER, R. S. & TRZCINSKI, K. 1998. Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> , 37, 485-90.	Survey	A4: Keine klinische Studie
<b>2. Banfi et al. (2015)</b>	BANFI, P., TICOZZI, N., LAX, A., GUIDUGLI, G. A., NICOLINI, A. & SILANI, V. 2015. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Respir Care</i> , 60, 446-54.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>3. Cosasert et al. (2010)</b>	COSAERT, K., WILLEMS, L. & SPRIET, I. 2010. [Glycopyrrolate, an alternative to depropine citratie when treating sialorrhea] - Volltext nicht verfügbar. <i>Journal de Pharmacie de Belgique</i> , 22-3. [Dutch]	Unklar	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>4. Crowe et al. (2015)</b>	CROWE, B. H. A., SAYER, C., COCKERILL, H., MURPHY, R. & FAIRHURST, C. B. R. 2015. Management of drooling in children with neurodisability. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 1), 12.	Retrospektive Kohorten Chartreview	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>5. Davidson et al. (2011)</b>	DAVIDSON, J., WANG, C., NEIMAN, R. & CAVANAUGH, P. 2011. A Phase-3 multicenter, open-label study assessing the safety of glycopyrrolate oral solution for the management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy or other neurologic conditions. <i>Annals of Neurology</i> , 15), S171.	Prospektive, Kohorten, Phase III multizentrische, open-label Studie	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>6. Dias et al. (2016)</b>	DIAS, B. L., FERNANDES, A. R. & MAIA FILHO, H. S. 2016. Sialorrhea in children with cerebral palsy. <i>J Pediatr (Rio J)</i> , 92, 549-558.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>7. Edwards et al. (2016)</b>	EDWARDS, A., LANG, C. & JUNG, A. 2016. Saliva problems in patients with motor neurone disease: Need for a pro-active approach. <i>Palliative Medicine</i> , 30 (4), S78-S79.	Prävalenzstudie	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>8. Eiland (2012)</b>	EILAND, L. S. 2012. Glycopyrrolate for chronic drooling in children. <i>Clin Ther</i> , 34, 735-42.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>9. Evatt (2011)</b>	EVATT, M. L. 2011. Oral glycopyrrolate for the treatment of chronic severe drooling caused by neurological disorders in children. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> , 7, 543-7.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>10. Garnock-Jones (2012)</b>	GARNOCK-JONES, K. P. 2012. Glycopyrrolate oral solution: for chronic, severe drooling in pediatric patients with neurologic conditions. <i>Paediatr Drugs</i> , 14, 263-9.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>11. Howard et al. (2017)</b>	HOWARD, J., WIGLEY, J., ROSEN, G. & D'MELLO, J. 2017. Glycopyrrolate: It's time to review. <i>J Clin Anesth</i> , 36, 51-53.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>12. Jongerious et al. (2003)</b>	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. <i>Arch Dis Child</i> , 88,	Systematic review	A4: Keine klinische Studie

Studie	Titel	Studiendesign	Ausschlussgrund
	911-4.		
<b>13. Lee et al. (2017)</b>	LEE, Z. I., YU, K. J., LEE, D. H., HONG, S. K., WOO, S. B., KIM, J. M. & PARK, D. 2017. The Effect of Nebulized Glycopyrrolate on Posterior Drooling in Patients with Brain Injury: Two Cases of Different Brain Lesions. <i>Am J Phys Med Rehabil</i> , 96, e155-e158.	Fallbericht	A4: Keine klinische Studie
<b>14. McGeachan et al. (2017)</b>	MCGEACHAN, A. J., HOBSON, E. V., AL-CHALABI, A., STEPHENSON, J., CHANDRAN, S., CRAWLEY, F., DICK, D., DONAGHY, C., ELLIS, C. M., GORRIE, G., HANEMANN, C. O., HARROWER, T., JUNG, A., MALASPINA, A., MORRISON, K. E., ORRELL, R. W., TALBOT, K., TURNER, M. R., WILLIAMS, T. L., YOUNG, C. A., SHAW, P. J. & MCDERMOTT, C. J. 2017. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener</i> , 18, 1-9.	Survey	A4: Keine klinische Studie
<b>15. Mier et al. (2000)</b>	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. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> , 154, 1214-8.	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie	A4: RCT (hier Suche nach weiteren Untersuchungen ohne RCT)
<b>16. Miranda-Rius et al. (2015)</b>	MIRANDA-RIUS, J., BRUNET-LLOBET, L., LAHORSOLER, E. & FARRE, M. 2015. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. <i>Int J Med Sci</i> , 12, 811-24.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>17. Montgomery et al. (2016)</b>	MONTGOMERY, J., MCCUSKER, S., LANG, K., GROSSE, S., MACE, A., LUMLEY, R. & KUBBA, H. 2016. Managing children with sialorrhoea (drooling): Experience from the first 301 children in our saliva control clinic. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> , 85, 33-9.	Chart Review	A4: Keine klinische Studie
<b>18. Parr (2012)</b>	PARR, J. R., BUSWELL, C. A., BANERJEE, K., FAIRHURST, C., WILLIAMS, J., O'HARE, A., PENNINGTON, L. & BRITISH ACADEMY OF CHILDHOOD DISABILITY DROOLING STUDY DEVELOPMENT, G. 2012. Management of drooling in children: a survey of UK paediatricians' clinical practice. <i>Child Care Health Dev</i> , 38, 287-91.	Survey	A4: Keine klinische Studie
<b>19. Parr et al. (2014)</b>	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. <i>Trials</i> , 15, 60.	Klinisches Studienprotokoll	A3: Keine Ergebnisse
<b>20. Parr et al. (2016)</b>	PARR, JR., TODHUNTER, E., PENNINGTON, L., COLE, M., MORRISON, J., STOCKEN, D. & COLVER, A. 2016. The drooling reduction intervention (DRI) trial: is hyoscine or glycopyrronium more effective and acceptable for the treatment of drooling in children with neurodisability? <i>Archives of disease in childhood</i> [Online], Conference: Annual Conference of the Royal College of Paediatrics and Child Health, RCPCH 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160426. Conference End: 20160428. Available: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2214.123041">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2214.123041</a>	Klinische Studie	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>21. Parr et al. (2017)</b>	PARR, J. R., TODHUNTER, E., PENNINGTON, L., STOCKEN, D., CADWGAN, J., O'HARE, A. E., TUFFREY, C., WILLIAMS, J., COLE, M. & COLVER, A. F. 2017. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in	Klinische Studie	A2: Keine zugelassene Vergleichstherapie

Studie	Titel	Studiendesign	Ausschlussgrund
	children with neurodisability. <i>Arch Dis Child</i> .		
<b>22. Schaffer et al. (2013)</b>	SCHAFFER, M., HEIMERING, S. & FIEDLER, A. 2013. Treatment of therapy-resistant sialorrhea with transdermal scopolamine in a 10-year-old girl with Wolf-Hirschhorn syndrome. <i>Neuropediatrics. Conference: 39th Annual Meeting of the Society of Neuropediatrics. Innsbruck Austria. Conference Publication</i> ; 44.	Fallbericht	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>23. Scully et al. (2009)</b>	SCULLY, C., LIMERES, J., GLEESON, M., TOMAS, I. & DIZ, P. 2009. Drooling. <i>J Oral Pathol Med</i> , 38, 321-7.	„Poor-quality“ Reviewbericht	A4: Keine klinische Studie
<b>24. Stern (1997)</b>	STERN, L. M. 1997. Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling. <i>J Paediatr Child Health</i> , 33, 52-4.	Klinische Studie	A1: Beinhaltet erwachsene Patienten
<b>25. Tscheng (2002)</b>	TSCHENG, D. Z. 2002. Sialorrhea - Therapeutic drug options. <i>Ann Pharmacother</i> , 36, 1785-90.	Unsystematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>26. Vidal und Campanera (2017)</b>	VIDAL, D. C. & CAMPANERA, A. C. 2017. Pharmacologic management of drooling in children. Our experience at the cerebral palsy unit, hospital josep trueta (Girona, Spain). <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 21 (Supplement 1), e200.	Retrospektiver Chartreview	A5: Kein Volltext verfügbar
<b>27. Walshe et al. (2012)</b>	WALSHE, M., SMITH, M. & PENNINGTON, L. 2012. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 11, CD008624.	Systematischer Review	A4: Keine klinische Studie
<b>28. Young et al. (2011)</b>	YOUNG, C. A., ELLIS, C., JOHNSON, J., SATHASIVAM, S. & PIH, N. 2011. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , CD006981.	Systematischer Review (Cochrane)	A4: Keine klinische Studie
<b>29. Zeller et al. (2012a)</b>	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. <i>Ther Clin Risk Manag</i> , 8, 15-23.	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie	A4: RCT (hier Suche nach weiteren Untersuchungen ohne RCT)

#### **Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Eingeschlossen:

18. NCT00491894. 2007. *Safety and Efficacy Study of Oral Glycopyrrolate Liquid for the Treatment of Pathologic (Chronic Moderate to Severe) Drooling in Pediatric Patients 3 to 18 Years of Age With Cerebral Palsy or Other Neurologic Conditions* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00491894> [Accessed 22.02.2018].  
Einschlussgrund: E1, E2, E3.

Diese Studie ist in Zeller et al. (2012b) beschrieben.

Ausgeschlossen, mit Ausschlussgrund:

1. ACTRN12607000581460. 2007. *A single-centre, randomised, double-blind, vehicle-controlled, proof-of-concept study of glycopyrrolate in the treatment of primary axillary hyperhidrosis* [Online]. Available: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000581460.aspx> [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: A1.
2. ASTRAZENECA & RTI HEALTH SOLUTIONS. 2015. *A Drug Utilisation Post-authorization Study of New Users of Aclidinium Bromide (Monotherapy or in Combination)* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333018>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
3. AVENTIS PASTEUR, M. S. 2005. *An open, randomised, comparative, multicentre study of the immunogenicity and safety of M-M-R(TM)II manufactured with recombinant Human Albumin (rHA) and VARIVAX® when administered concomitantly by intramuscular (IM) route or subcutaneous (SC) route at two separate injection sites in healthy subjects 12 to 18 months of age* [Online]. Available: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670272-1-0-854F1F-20170126171400.pdf>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
4. COLONIS PHARMA LIMITED. 2006. *A Double-blind, Randomised, Placebo Controlled Study of the Efficacy of Glycopyrronium bromide 1mg /5ml in the Treatment of Non-drug Induced Hypersalivation with an Open Single-arm Extension to Investigate Longer Term Efficacy and Safety of Glycopyrronium bromide* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

- [search/search?query=eudract\\_number:2014-001631-36](#). [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: A3.
5. CTRI/2011/12/002233. 2011. *Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Vi-CRM197 Vaccine Against S. Typhi in Adults, Children, Older Infants and Infants* [Online]. Available: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3894>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
  6. CTRI/2017/12/011020. 2017. *Impact of oral tablet Glycopyrrolate on drooling/excessive salivation in children with Cerebral Palsy* [Online]. Available: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21491>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A3.
  7. EUCTR2006-000460-90-BE. 2006. *Echocardiographic study of the haemodynamic effects of remifentanyl with and without glycopyrrolate in healthy children* [Online]. Available: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-000460-90](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000460-90). [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
  8. EUCTR2007-007147-28-FR. 2008. *A PHASE I/IIa DOSE ESCALATION STUDY OF REPEATED ADMINISTRATION OF "CYT107" (glyco-r-hIL-7) ADD ON TREATMENT IN GENOTYPE 1 or 4 HCV INFECTED PATIENTS RESISTANT TO PEGYLATED INTERFERON-ALPHA AND RIBAVIRIN* [Online]. Available: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-007147-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007147-28). [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
  9. EUCTR2009-016579-31-GB. 2010. *An open label randomised controlled study to evaluate the induction of immune memory following infant vaccination with a glyco-conjugate Neisseria meningitidis serogroup C vaccine and to assess the immunological impact of administering routine infant immunisations in consistent versus alternating limbs - Can we reduce the number of vaccine injections for children?* [Online]. Available: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-016579-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016579-31). [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
  10. EUCTR2011-004742-18-HU. 2012. *A Study to Assess the Pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion), Pharmacodynamics (biochemical and physiological effects of the drug), Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity (Immune response) of a Single, Subcutaneous Dose of 100µg/kg XM22 in 21 Children with Ewing Family of Tumors or Rhabdomyosarcoma* [Online]. Available: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004742-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004742-18). [Accessed]. Ausschlussgrund: A1.
  11. EUCTR2015-000087-34-HU. 2015. *Clinical trial comparing Lipegfilgrastim to Filgrastim in Pediatric Patients Diagnosed with Ewing Family of Tumors or Rhabdomyosarcoma Receiving Chemotherapy*. [Online]. Available: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000087-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000087-34). [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
  12. HUANG, C. J. & UNIVERSITY OF TEXAS SOUTHWESTERN MEDICAL CENTER. 2010. *Effectiveness of Atropine and Glycopyrrolate to Reduce Hyper Salivation With Ketamine Sedation* [Online].

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191398>. [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: A2.
13. INJE UNIVERSITY. 2014. *Anticholinergic Premedication Induced Fever in Pediatric Ambulatory Anesthesia With Ketamine* [Online].  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430272>. [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: A1.
14. ISRCTN75287237. 2013. *Trial of Glycopyrronium versus Hyoscine to treat drooling in children - DRI Trial (Drooling Reduction Intervention)* [Online]. Available:  
<http://isrctn.com/ISRCTN75287237>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund:  
Duplikat.
15. LUND UNIVERSITY HOSPITAL. 2005. *Balanced Anesthesia for Intubation of Premature Infants* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216944>.  
[Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
16. MERCK SHARP & DOHME CORP. 2018. *Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Sugammadex for Reversal of Neuromuscular Blockade (NMB) in Pediatric Participants (MK-8616-089)* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351608>.  
[Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
17. NCT00315536. 2006. *Echocardiographic Study of the Haemodynamic Effects of Remifentanyl With and Without Glycopyrrolate in Healthy Children* [Online].  
Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00315536>. [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: Duplikat.
18. Entfällt, da eingeschlossen.
19. NCT01125527. 2010. *Immunogenicity and Safety of a Monovalent Glycoprotein-Conjugated (Diphtheria Toxin -CRM197) Hib Vaccine in 13-59 Months Old Healthy Children* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01125527>.  
[Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
20. NCT01129518. 2010. *Can we Reduce the Number of Vaccine Injections for Children?* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01129518>. [Accessed  
22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
21. NCT01191398. 2010. *Effectiveness of Atropine and Glycopyrrolate to Reduce Hyper Salivation With Ketamine Sedation* [Online]. Available:  
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01191398>. [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: Duplikat.
22. NCT02430272. 2015. *Anticholinergic Premedication Induced Fever in Pediatric Ambulatory Anesthesia With Ketamine* [Online]. Available:  
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02430272>. [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: A1.
23. NCT03229486. 2017. *Effect of Sugammadex vs. Neostigmine/Glycopyrrolate on Pediatric Emergence Delirium in Sevoflurane-rocuronium Anesthesia* [Online].  
Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03229486>. [Accessed 22.02.2018].  
Ausschlussgrund: A1.
24. NCT03351608. 2017. *Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Sugammadex for Reversal of Neuromuscular Blockade (NMB) in Pediatric Participants (MK-8616-089)*

- [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03351608>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: Duplikat.
25. NEWCASTLE UPON TYNE HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST. 2013. *A single blind study comparing the efficacy of Glycopyrronium and Hyoscine on drooling in children with neurodisability - DRI Trial (Drooling Reduction Intervention)* [Online]. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000863-94](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000863-94). [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A2 (off-label Behandlungsoption).
26. NOVARTIS PHARMACEUTICALS. 2012. *Comparison of Safety and Efficacy of the Combination Product QVA149A Against the Concurrent Administration of the Individual Components, QAB149 and NVA237, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529632>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
27. NOVARTIS PHARMACEUTICALS. 2013a. *A 12 Week Study of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol (Advair) for Treatment of COPD* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860066>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
28. NOVARTIS PHARMACEUTICALS. 2013b. *A 12 Week Study of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol (Advair) for Treatment of COPD* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834885>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: Duplikat.
29. ONZE LIEVE VROUW HOSPITAL, UNIVERSITEIT ANTWERPEN & MSD BELGIUM BVBA. 2014. *Functional Respiratory Imaging After Neostigmine or Sugammadex* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284412>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: A1.
30. PUSAN NATIONAL UNIVERSITY YANGSAN HOSPITAL. 2017. *Effect of Sugammadex vs. Neostigmine/Glycopyrrolate on Pediatric Emergence Delirium in Sevoflurane-rocuronium Anesthesia* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229486>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: Duplikat.
31. SHIONOGI INC. 2007. *Safety and Efficacy Study of Oral Glycopyrrolate Liquid for the Treatment of Pathologic (Chronic Moderate to Severe) Drooling in Pediatric Patients 3 to 18 Years of Age With Cerebral Palsy or Other Neurologic Conditions* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491894>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: Duplikat.
32. UNIVERSITY HOSPITAL GHENT. 2006a. *Echocardiographic Study of the Haemodynamic Effects of Remifentanyl With and Without Glycopyrrolate in Healthy Children* [Online]. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-000460-90](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000460-90). [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: Duplikat.
33. UNIVERSITY HOSPITAL GHENT. 2006b. *Echocardiographic Study of the Haemodynamic Effects of Remifentanyl With and Without Glycopyrrolate in Healthy Children* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315536>. [Accessed 22.02.2018]. Ausschlussgrund: Duplikat.

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Siehe Anhang 4-D1: Die Suche nach weiteren Untersuchungen unterschied sich nicht von der Suche nach randomisierten Studien. Lediglich die Auswahlkriterien für die Relevanz der Studien wurde geändert.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeller et al. (2012a)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Um die Wirksamkeit von GP (1 mg / 5 ml) zur Verbesserung des Speichelns im Zusammenhang mit Zerebralpareesen und anderen neurologischen Erkrankungen zu beurteilen
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte placebokontrollierte Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschlusskriterien wurden geändert, um Patienten ab 17 Jahren auszuschließen. Weitere Änderungen sind nicht bekannt.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	Patienten im Alter von 3 - 23 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 12,2 kg und mit starkem Speichelfluss (feuchte Kleidung an 5 - 7 Tage / Woche) , aber nur 36 Patienten im Alter von 3 - 16 gingen in die Analyse ein
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn das Ausmaß des Speichelns die Feuchtigkeit der Lippen und des Kinns war, aber ihre Kleidung an den meisten Tagen nicht feucht wurde; wenn sie Glycopyrrolat-Flüssigkeit innerhalb von ungefähr 24 Stunden nach Beginn der Behandlung verwendet hatten; wenn sie innerhalb von drei Plasmahalbwertszeiten des Medikaments vor dem Ausgangsbeginn anticholinerge oder cholinerge Medikamente verwendet hatten, die laut Protokoll verboten waren; oder wenn sie gesundheitliche Probleme hatten, bei denen eine anticholinerge Therapie oder eine Behandlung mit der Studienmedikation kontraindiziert waren.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA (10 Studienzentren) zwischen November 2002 und April 2007
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Glycopyrroniumbromid: Die anfängliche Behandlungsdosis wurde basierend auf dem Körpergewicht berechnet und bei der Randomisierungsvisite zugewiesen. Anfangsdosis: 0,02 mg / kg dreimal täglich; planmäßige Titration über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zur Dosis mit optimalen Ansprechen auf die Therapie, mit einer Maximaldosis von 0,1 mg / kg bzw. 3 mg dreimal am Tag. Placebo: Placebo dreimal täglich und nach Zeitplan

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		über einen Zeitraum von 4 Wochen titriert
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Ansprechrate definiert als <math>\geq 3</math> Punktwerte Verbesserung im mTDS</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> Täglicher mittlerer mTDS-Punktwert in Woche 2, 4 und 6 Anteil Studienabbrucher wegen mangelnder Wirkung Globale Gesamtbewertung bzgl. des Nutzens der Therapie mittels einer 5-Punkte Likert-Skala in Woche 8 oder bei letzter Visite mBMRS-Punktwert (modifizierte Verhaltens- und medizinische Bewertungsskala) Anzahl und Art unerwünschter Ereignisse</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	unbekannt
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	unbekannt
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	unbekannt
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	unbekannt
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	unbekannt
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	unbekannt
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da von Patienten, die Placebos erhalten, erwartet wird, dass sie weiterhin chronisches Speicheln haben, wurden die pflegenden Personen ausdrücklich dazu aufgefordert, die Patienten bis mindestens zum Ende der vierwöchigen Titrationsperiode in der Studie zu halten.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	unbekannt

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Prozentangaben basierten auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe (zweiseitige p-Werte). Patienten, die vor Studienende ausschieden, hatten den niedrigsten (zugewiesenen) Punktwert. Alle statistischen Hypothesentests verwendeten einen Fehler vom Typ I (Alpha) von 0,05. Alle statistischen Berechnungen wurden unter Verwendung der SAS <sup>®</sup> Software (Version 9.1.3; SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt. Gemäß dem statistischen Analyseplan sollten alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten, in die Sicherheitspopulation aufgenommen werden, und alle randomisierten Patienten sollten in die Wirksamkeitsanalyse (Intent-to-Treat, ITT) einbezogen werden. In der Praxis wurden zwei Patienten zur Behandlung randomisiert bevor das Protokoll geändert wurde um eine obere Altersgrenze festzulegen. Diese Patienten erfüllten nicht mehr die Einschlusskriterien. Daher wurde die Wirksamkeit in einer modifizierten ITT-Population (mITT) bewertet, die als alle randomisierten Patienten definiert wurde, die innerhalb des Altersbereichs des endgültigen, geänderten Protokolls lagen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Folglich wurden diese beiden Patienten in die Sicherheitsanalysen einbezogen, jedoch nicht in die Wirksamkeit.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	unbekannt
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Glycopyrroniumbromid: 20 Placebo: 18 b) Glycopyrroniumbromid: 20 Placebo: 18 c) Glycopyrroniumbromid: 19 Placebo: 17
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Glycopyrroniumbromid: Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis ein Patient, sowie eine Patienten / Eltern Entscheidung Placebo: Abbruch wegen mangelnder Wirksamkeit ein

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient und eine Patienten / Elternentscheidung
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer zwischen November 2002 und April 2007
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend

**a: nach CONSORT 2010.**

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

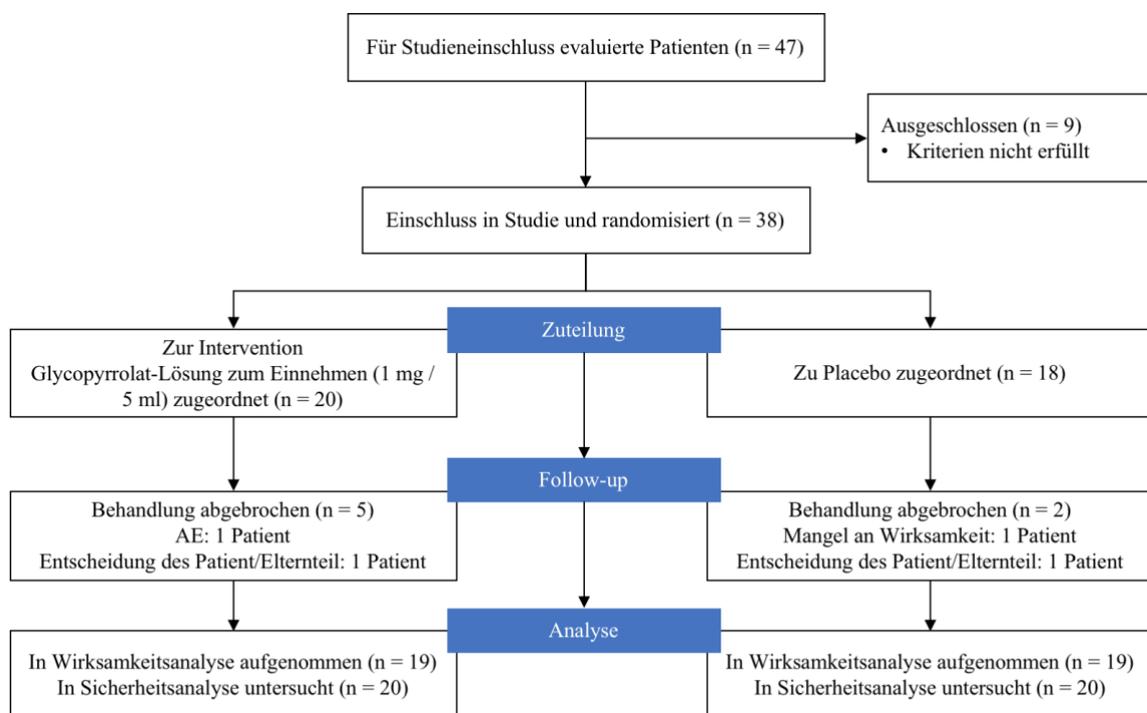


Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mier et al. (2000)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Um geeignete GP Dosen bei Kindern mit Entwicklungsstörungen und einer Sialorrhö zu definieren. Um die Sicherheit und Wirksamkeit von GP zu bestimmen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppel-verblindete, placebo kontrollierte, randomisierte, crossover Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	unklar
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Kinder im Alter von 4 Jahren und älter mit neurologischen Entwicklungsstörungen und schwerer Sialorrhö
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA (2 Studienzentren: Shriners Hospital for Children in Lexington, Ky, and the Alfred I. duPont Hospital for Children in Wilmington, Del)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	GP (zerkleinerte GP-Tabletten) in Kapseln oder Kapseln (mit Placebo), dreimal täglich (morgens, früher Nachmittag, abends)  <u>Kinder mit einem Gewicht von &lt;30 kg:</u> Anfangsdosis in Woche 1 0,6mg und wöchentliche Erhöhung auf 1,2 mg, 1,8 mg, bzw. 2,4 mg; danach 4 Wochen Weiterführung der maximalen Dosis  <u>Kinder mit einem Gewicht von &gt;30 kg</u> Anfangsdosis in Woche 1 1,2 mg und wöchentliche Erhöhung auf 1,8 mg, 2,4 mg, bzw. 3,0 mg; danach 4 Wochen Weiterführung der maximalen Dosis Die Dosen erhöhten sich entsprechend dem Zeitplan, wenn keine UE auftraten oder wenn die gewünschte Trockenheit, wie von den Eltern definiert, erreicht wurde.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<b>Primärer Endpunkt:</b> Das Speicheln wurde unter Verwendung des mTDS bewertet. Ansprechrate definiert als $\geq 4$ Punktwerte Verbesserung im mTDS.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<b>Sekundäre Endpunkte:</b> Präsenz / Abwesenheit von UE aus einer definierten Liste von 15 Ereignissen, die auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel) klassifiziert werden und als maßgeblich angesehen werden, wenn sie als "ziemlich viel" oder "sehr viel" eingestuft wurden und zugleich bei der Ausgangsuntersuchung nicht vorhanden waren.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Unklar
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	unklar
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	unklar
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	unklar
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	unklar
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	unklar
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	unklar
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Verblindung der Patienten und Behandler
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Tests mit statistischer Signifikanz umfassten den gepaarten 2-tailed-t-Test und den ungepaarten t-Test.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	unklar
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	unklar
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	unklar
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	unklar
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	nicht zutreffend
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Es wurden nicht genügend Informationen für die Studie von Mier et al. (2000) veröffentlicht und daher konnte kein CONSORT-Ablaufdiagramm bereitgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle ist nach TREND 2004 ausgefüllt. Diese Vorgaben decken sich nicht komplett mit den nach CONSORT geforderten ITEMS in der Dossievorlage. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Zusatznutzens von Sialanar<sup>®</sup> auch die einarmige Zeller et al. (2012b) Studie genutzt wird.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeller et al. (2012b)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2	Hintergrund / Rationale	Der Zweck dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit einer oral verabreichten GP 1 mg / 5 ml für 24 Wochen bei pädiatrischen Patienten mit chronischem mittelschwerem bis schwerem Speichelfluss mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen zu beurteilen.
2a	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erklärung der Rationale	Obwohl in der off-label Anwendung von GP-Tabletten gezeigt wurde, dass diese Speicheln bei Kindern mit Zerebralparese verringern, erfordern diese Tabletten eine spezielle pädiatrische Zusammensetzung, um pädiatrische Patienten zu behandeln. Die stark variierende Pharmakokinetik dieser Zusammensetzung von GP kann zu unterschiedlich wirksamen Dosen führen und unerwünschte Ereignisse verursachen, die zum Absetzen der Behandlung führen. Um eine genauere pädiatrische Dosierung und Titration zu ermöglichen, wurde eine neue flüssige Formulierung von GP in einer Konzentration von 1 mg / 5 ml entwickelt. Diese offene Studie untersuchte die 24-wöchige Sicherheit von oraler GP (1 mg / 5 ml) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren mit chronischer, mittelschwerer bis schwerer Speichelabsonderung, die mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen assoziiert ist.
2b	Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen	Nicht anwendbar
<b>Methoden</b>		
3	Studienteilnehmer	
3a	Zulassungskriterien für Teilnehmer inklusive Kriterien für die Rekrutierung / Stichprobenplan (z.B. Städte, Kliniken, Patienten)	Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 3-18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 12,3 kg bei denen Zerebralparese, eine geistige Behinderung oder eine andere neurologische Beeinträchtigung oder ein Zustand mit chronischem Speichelfluss diagnostiziert wurde, der als Nässe des Kinns oder der Kleidung an den meisten Tagen definiert ist. Alle Patienten hatten Punktwerte >5 auf der Neun-Punkte-modifizierten Teacher's Drolling Scale (mTDS). Sowohl kognitiv-fähige als auch kognitiv beeinträchtigte Patienten konnten eingeschlossen werden. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie (Tag -2) ausgeschlossen, wenn sie GP

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(innerhalb von 24 Stunden), zur Studie ausgeschlossene Medikamente (innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Medikaments), intrasäuläres Botulinumtoxin (innerhalb von 10 Monaten), intraorale Geräte oder Prothetik zur Behandlung von Speichelfluss (innerhalb einer Woche) oder Akupunktur zur Behandlung von Speichelfluss (innerhalb von 3 Monaten) in Anspruch genommen hatten. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit Erkrankungen bei denen eine anticholinerge Therapie kontraindiziert ist, Kontraindikationen für die Studienmedikation, schlecht kontrollierte Anfälle (definiert als tägliche Anfälle), eine Anamnese oder eine klinisch signifikante Leber- oder Nierenfunktionsstörung sowie schwangere oder stillende Frauen und alle Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Studieneingang ein Prüfpräparat erhalten hatten. Darüber hinaus konnte der Prüfer Patienten und Familien oder Eltern / pflegende Personen ausschließen, die aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sind, die Studienanforderungen zu erfüllen, oder Personen mit instabiler psychischer Erkrankung.
<b>3b</b>	Rekrutierungsmethodik (z.B. Selbstselektion, Zuweisung) inklusive der Stichprobenmethodik falls ein systematischer Stichprobenplan angewendet wurde	unklar
<b>3c</b>	Vorgehensweise bei der Rekrutierung	unklar
<b>3d</b>	Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	Die Studie wurde an 28 Standorten in den USA durchgeführt. Die Patienten wurden stratifiziert, je nachdem, ob sie innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung GP gegen Speicheln erhalten hatten oder nicht.
<b>4</b>	Interventionen	
<b>4a</b>	<p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> </ul>	<p>Auswaschphase  24 Wochen Behandlungsphase inkl. 4 Wochen Titrationsphase  Visiten an: Tag 1, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24  Initialdosis GP: dreimal täglich 0,02 mg/kg  Initialdosis GP: dreimal täglich 0,02 mg/kg  Titration/Dosiserhöhung GP alle 5-7 Tage über 4 Wochen in Stufen von 0,02 mg/kg/Einzeldosis (dreimal täglich) bis zur optimalen Erhaltungsdosis oder Maximaldosis von 0,1 mg/kg/Einzeldosis bzw. maximal 3 mg/Einzeldosis (dreimal täglich)  Die optimale GP Dosis wurde definiert als die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	Dosis, bei der ein Patient den maximalen Nutzen aus dem Studienmedikament (größte Verbesserung des Speichelns) bei minimalen Nebenwirkungen mit Erhöhungen und Verringerungen der vom Arzt in Abstimmung mit dem Elternteil/Betreuungsperson bestimmten Dosierungen erhielt
<b>5</b>	Zielsetzungen	
<b>5a</b>	Spezifische Studienziele und Hypothesen	Der Zweck dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit einer oral verabreichten GP 1 mg / 5 ml für 24 Wochen bei pädiatrischen Patienten mit chronischem mittelschwerem bis schwerem Speichelfluss mit Zerebralparese und anderen neurologischen Erkrankungen zu beurteilen.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Wirksamkeit: Änderung vom Ausgangswert zu Woche 24 im mTDS (Responder-Definition: Verminderung von <math>\geq 3</math> Punkten im mTDS)</p> <p><b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</b> Verträglichkeit: Tabellarische Listung und Beschreibung aller UE mBMRS (modified Behavioural and Medical Rating Scale) (bis Woche 4 alle 3-4 Tage, dann einmal wöchentlich bis Studienende)</p> <p>Wirksamkeit: Beurteilung des Ausmaßes des Speichelns durch Eltern/pflegende Person bei jeder Visite anhand visueller Analog-Skala</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beurteilung der Therapie im Allgemeinen durch Ermittlung des Zustimmungsgrades zur Aussage „Die Therapie ist lohnenswert“ bei Prüfarzt und Eltern/pflegende Person (5-Punkte-Skala).</li> </ul>
<b>6b</b>	Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen	Unklar
<b>6c</b>	Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modifizierte Teacher Drooling-Skala (mTDS)</li> <li>• Beurteilung des Ausmaßes des Speichelns durch die pflegende Person auf einer visuellen Analogskala</li> <li>• Beurteilung der Therapie im</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Allgemeinen durch Ermittlung des Zustimmungsgrades zur Aussage „Die Therapie ist lohnenswert“
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	unklar
<b>8</b>	Zuweisungsmethode	
<b>8a</b>	Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)	Zuweisungseinheit war der einzelne Patient.
<b>8b</b>	Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)	Patienten wurden stratifiziert, je nachdem, ob sie innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung GP gegen Speicheln erhalten hatten oder nicht.
<b>8c</b>	Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht anwendbar
<b>9</b>	Verblindung	
<b>9a</b>	Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	unklar
<b>10</b>	Analyseeinheit	
<b>10a</b>	Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)	unklar
<b>10b</b>	Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	unklar
<b>11</b>	Statistische Methoden	
<b>11a</b>	Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten	Die Sicherheitsanalyse umfasste eine deskriptive Auflistung der unerwünschten Ereignisse in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit. Für die Sicherheitsanalyse wurde kein statistischer Hypothesentest durchgeführt.  Visual Analogue Scale und allgemeine Ermittlung des Zustimmungsgrades zur Aussage „Die Therapie ist lohnenswert“

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden unter Verwendung von deskriptiven Statistiken für kontinuierliche Variablen und Häufigkeit und Prozentsatz für diskrete Variablen zusammengefasst.</p> <p>Die Laborwerte wurden zusammengefasst und die Veränderungen vom Screening bestimmt.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse verwendete den Mittelwert jeder täglichen Postdosis-Bewertung (d. h. Berechnung des Mittelwerts von drei Postdosis-Bewertungen für jeden Tag). Die Patienten wurden als Responder klassifiziert, wenn sie mindestens eine Dreipunkt-Senkung der mittleren mTDS von Baseline bis Woche 24 aufwiesen, ansonsten als Non-Responder.</p>
<b>11b</b>	Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	unklar
<b>11c</b>	Methoden zur Imputation fehlender Daten	unklar
<b>11d</b>	Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	unklar
<b>Ergebnisse</b>		
<b>12</b>	Patientenfluss	
<b>12a</b>	<p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> </ul>	<p>Verfügbare Informationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach einer Auswaschphase, einem Screening-Zeitraum und einer 2-tägigen Baseline-Periode wurde die orale GP 1 mg / 5 ml über 4 Wochen bei jedem Patienten titriert. Die Anfangsdosis betrug 0,02 mg / kg dreimal täglich, gefolgt von Titration in Schritten von 0,02 mg / kg alle 5 - 7 Tage für 4 Wochen zu einer optimalen Erhaltungsdosis oder einer maximalen Dosis von 0,1 mg / kg, jedoch nicht mehr als 3 mg dreimal täglich. Die optimale Dosis wurde definiert als die Dosis, bei der ein Patient den maximalen Nutzen aus dem Studienmedikament (größte Verbesserung des Speicheln) bei minimalen Nebenwirkungen mit Erhöhungen und Verringerungen der vom Arzt in Abstimmung mit dem Elternteil / pflegenden Person bestimmten Dosierungen erhielt.</li> </ul>
<b>12b</b>	Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der	Unklar

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie unter Angabe von Gründen	
<b>13</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>13a</b>	Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	unklar
<b>A: nach TREND 2004</b>		

Es wurden nicht genügend Informationen für die Studie von Zeller et al. (2012b) veröffentlicht und daher konnte kein CONSORT-Ablaufdiagramm bereitgestellt werden.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeller et al. (2012a)

**Studie: Zeller et al. (2012a)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Zeller et al. (2012a)	

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:  
Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen

Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

The bias of the study is unclear as only the published information could be used in the submission.

Generally, an RCT is seen as being rather unbiased and hence the bias grading was chosen to be “low”.

---

---

#### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

##### Endpunkt: Response Rate basierend auf der Änderung des mTDS

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur

Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Safety**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur

Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---



---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mier et al. (2000)

**Studie: Mier et al. (2000)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Mier et al. (2000)	

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:  
Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Response Rate basierend auf der Änderung des mTDS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der relevanten Mier et al. (2000) Publikation wurden nicht ausreichend Informationen zur Bewertung der ITT Umsetzung geliefert.

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Safety****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der relevanten Mier et al. (2000) Publikation wurden nicht ausreichend Informationen zur Bewertung der ITT Umsetzung geliefert.

---



---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeller et al. (2012b)

**Studie: Zeller et al. (2012b)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Zeller et al. (2012b)	

--	--

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Zeller et al. (2012b) ist eine Single-Arm-Studie.

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Fokus von Zeller et al. (2012b) war auf Sicherheit, die definitionsgemäß ein prognostisch relevanter Faktor ist.

---



---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fokus von Zeller et al. (2012b) war auf Sicherheit, die definitionsgemäß ein prognostisch relevanter Faktor ist

---



---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fokus von Zeller et al. (2012b) war auf Sicherheit, die definitionsgemäß ein prognostisch relevanter Faktor ist.

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie ist unklar, da nur die veröffentlichten Informationen in der Einreichung verwendet werden könnten. Im Allgemeinen wird eine RCT als eher unverzerrt

angesehen und daher wurde die Bias-Einstufung als "niedrig" gewählt.

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Response Rate basierend auf der Änderung des mTDS

#### 9. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

#### 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

#### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Safety****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien von oralem Glycopyrroniumbromid bei Kindern durchzuführen, wenn das Verfahren, das in einem solchen Protokoll vorgeschlagen würde, die bereits in der medizinischen Praxis verwendete und empfohlene Dosis beinhalten würde und diese Kinder unnötig leiden müssten, um diese Studien durchzuführen. Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten für die pädiatrische Verwendung von oralem Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Sialorrhö vorliegen.

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### **Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### **A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

##### **Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### **für randomisierte Studien:**

#### **Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### **für nicht randomisierte Studien:**

#### **Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---