

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021021723 (LMST)
Sagsnr. 2021031020 (MTN)
Den 19. april 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Sialanar

FrostPharma AB har den 10. februar 2021 ansøgt om generelt tilskud til Sialanar.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 23. marts 2021, hvor også repræsentanter for FrostPharma AB havde foretræde.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Sialanar,
oral opløsning med indhold af glycopyrronium i styrken 320 µg/ml
(herefter Sialanar)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spytflåd) hos børn og unge med kroniske neurologiske forstyrrelser i alderen 3 år til 17 år".

Godkendt indikation

Sialanar er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spytflåd) hos børn og unge i alderen 3 år og derover med kroniske neurologiske forstyrrelser.

Anbefalet dosis og anvendelse

Dosering af Sialanar baseres ifølge produktresumeeet¹ på patientens vægt, idet der startes med ca. 12,8 mikrogram/kg pr. dosis tre gange om dagen, hvorefter dosis øges hver 7. dag. Dosis titrering fortsættes, indtil der er balance mellem virkning og bivirkninger, og dosis kan justeres op og ned efter behov til en maksimal individuel dosis på 64 mikrogram glycopyrronium pr. kg legemsvægt eller 6 ml tre gange om dagen alt efter, hvad der er lavest. Dosis skal titreres i samråd med omsorgspersonen med henblik på vurdering af virkning og bivirkninger, indtil en acceptabel vedligeholdelsesdosis er opnået.¹

Ifølge produktresumeeet anbefales det at anvende Sialanar intermitterende i perioder af kortere varighed på grund af mangel på sikkerhedsdata ved længere brug.¹

Kun speciallæger i neurologi eller pædiatri, samt hospitalslæger kan udskrive recept på Sialanar.¹

Behandlingsvejledninger

Ifølge National Institute for Health and Care Excellences (NICE) behandlingsvejledning *Cerebral palsy in under 25s: assessment and management*² fra 2017 kan antikolinerge lægemidler, herunder glycopyrronium (oralt eller i sonde), hyoscin (transdermalt) eller trihexyphenidyl hydrochlorid overvejes til at reducere sværhedsgraden og hyppigheden af savlen hos børn og unge med cerebral parese. Trihexyphenidyl hydrochlorid anvendes til patienter med dyskinetisk cerebral parese og anses af NICE for at være specialistbehandling.

Studier af Sialanar

Zeller et al. (2012a)

Studiet af Zeller et al. (2012a)³ er et randomiseret placebokontrolleret studie, der undersøgte effekt og bivirkninger ved behandling med glycopyrronium sammenlignet med placebo.

I alt blev 38 patienter i alderen 3 - 23 år med svær patologisk spytlåd og cerebral parese eller andre neurologiske tilstande randomiseret til behandling med enten glycopyrronium oral opløsning 1mg/5 ml 0,02-0,1 mg/kg tre gange dagligt (n = 20) eller placebo tre gange dagligt (n = 18).

Det primære endepunkt var responder rate målt som andelen af patienter, der havde mindst 3 points ændring på den modificerede Teacher's Drooling Scale.

Studiet viste, at responder raten var signifikant højere for glycopyrronium-gruppen versus placebo-gruppen (14/19; 73.7% versus 3/17; 17.6%; p = 0.0011). Den gennemsnitlige forbedring i Teacher's Drooling Scale var signifikant større efter 8 uger i glycopyrronium-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (3.94 ± 1.95 versus 0.71 ± 2.14 points; p = 0.0001).

Parr et al. (2018)

Studiet af Parr et al. (2018)⁴ er et multicenter, single-blindet, randomiseret kontrolleret studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af glycopyrronium oral opløsning sammenlignet med hyoscin plastre (Scopoderm) til behandling af spytlåd/savlen hos børn med neurologiske tilstande.

I alt blev 90 børn med neurologiske sygdomme, der ikke tidligere havde modtaget medicinsk behandling for savlen, randomiseret til behandling med glycopyrronium eller hyoscin.

Det primære endepunkt var Drooling Impact Scale score efter 4 uger. Sekundære endepunkter var Drooling Impact Scale score over 12 uger, Drooling Severity and Frequency Satisfaction Questionnaire for Medication, bivirkninger og børnenes indtryk af behandlingen.

Studiet viste, at begge behandlinger gav klinisk og statistisk signifikant reduktion i Drooling Impact Scale score efter 4 uger og der var ingen signifikant forskel mellem de to grupper. Efter 12 uger var 55% i hyoscin-gruppen fortsat i behandling modsat 82% i glycopyrronium-gruppen, hvilket gav en 42% øget chance for fortsat at være i behandling for børn randomiseret til glycopyrronium (1.42, 95% CI 1.04-1.95). Studiet viste, at begge behandlinger var effektive mod savlen, men at hyoscin plaster oftere resulterede i bivirkninger, især hudreaktioner omkring plasteret, der ledte til afbrudt behandling.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Sialanar er 29,84 – 298,37 kr. per daglig dosis (576 – 5.760 mikrogram) afhængig af patientens kropsvægt.

Sialanar er aktuelt det eneste lægemiddel godkendt til behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spytflåd) i Danmark.

Der findes flere lægemidler til *off-label* behandling af svær sialorré, hvor størstedelen af patienterne behandles med depotplaster med indhold af hyoscin.⁵

Scopoderm, depotplaster med indhold af hyoscin i styrken 1 mg/72 timer er godkendt til behandling af transportsyge hos børn fra 10 år og voksne, men anvendes *off-label* til behandling af kronisk patologisk spytflåd hos børn og unge.^{5,6} Prisen for Scopoderm er 17,32 kr. per dag. Plasteret placeres under øret og skiftes hver 3. dag. Der er mulighed for at justere dosis ved at klippe i plasteret. Plasteret kan købes i håndkøb på apoteket. Lægen kan ansøge om enkelttilskud til Scopoderm ved ordination på recept.

Enkelttilskud til Sialanar

Lægemiddelstyrelsen bevilger aktuelt enkelttilskud til Sialanar til behandling af kronisk patologisk spytflåd, hvor bevillingens varighed begrænses til 12 måneder, samt til *off-label* behandling af generel eller lokal hyperhidrose. Ved behandling af hyperhidrose skal patienten være grundigt udredt og anden behandling være forsøgt^a eller overvejet.

Lægemiddelstyrelsen har i 2021 foreløbigt bevilget enkelttilskud til Sialanar i seks ansøgninger, herunder 4 ansøgninger vedrørende hyperhidrose og 2 ansøgninger vedrørende kronisk patologisk spytflåd.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Sialanar får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spytflåd) hos børn og unge med kroniske neurologiske forstyrrelser i alderen 3 år til 17 år".

Vi vurderer, at Sialanar har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Sialanar står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af svært syge børn og unge omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Sialanar er godkendt til symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spytflåd) hos børn og unge i alderen 3 år og derover med kroniske neurologiske forstyrrelser.¹ Vi lægger desuden vægt på, at de to mindre studier af Zeller et al. (2012a)³ og Parr et al. (2018)⁴ påviser, at glycopyrronium oral opløsning reducerer sværhedsgraden af savlen hos børn og unge med spytflåd og neurologiske lidelser. Derudover lægger vi vægt på, at NICE² anbefaler, at man blandt andet overvejer glycopyrronium indgivet oralt eller i sonde til at reducere sværhedsgraden og hyppigheden af salven hos børn og unge med cerebral parese.

På denne baggrund og i det vi forudsætter, at det er specialister, der varetager behandlingen med lægemidlet, som formodes at have kendskab til lægemidlets anvendelse, vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en lille velafgrænset gruppe af svært syge børn og unge, som må forventes at have en værdifuld effekt af Sialanar.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på 29,84 – 298,37 kr. per dag for Sialanar står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for de svært syge børn og unge, der er omfattet af den ovenstående klausul. Dette gælder, når vi stiller Sialanar overfor depotplaster med indhold af hyoscin.

^a Ercoril anbefales til behandling af hyperhidrose og skal som udgangspunkt være forsøgt. Lægemidlet har dog været i leveringsvanskeligheder, hvorfor Lægemiddelstyrelsen i perioder ikke kræver dette.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at studiet af Parr et al. (2018)⁴ påviste en sammenlignelig effekt af glycopyrronium og hyoscin depotplaster og at NICE² skriver, at glycopyrronium indgivet oralt eller i sonde eller hyoscin depotplaster kan overvejes til at reducere sværhedsgraden og hyppigheden af savlen hos børn og unge med cerebral parese.

Vi lægger imidlertid afgørende vægt på, at Sialanar aktuelt er det eneste lægemiddel i Danmark, der er godkendt til behandling af kronisk patologisk spytflåd hos børn og unge fra 3 år med kroniske neurologiske forstyrrelser, som i dag for de flestes vedkommende behandles med hyoscin depotplaster.^{1,5} Yderligere lægger vi vægt på de behandlingsmæssige fordele, der er ved Sialanar både i relation til bivirkninger og dosering sammenlignet med hyoscin depotplaster, idet studiet af Parr et al. (2018)⁴ fandt en lavere forekomst af bivirkninger, som medførte behandlingsstop hos patienter i behandling med glycopyrronium sammenlignet med hyoscin depotplaster, samt at Sialanar kan doseres mere præcist end hyoscin depotplaster, hvor dosis af hyoscin justeres ved at klippe i plasteret.⁵ Vi er opmærksomme på, at behandlingsprisen af Sialanar er højere end for hyoscin depotplaster for patientgruppen omfattet af tilskudsklausulen, men vi vurderer, at ovenstående forhold retfærdiggør den højere behandlingspris, når der er tale om behandling af de svært syge børn og unge, der er omfattet af klausulen.

Vi vurderer, at der ved tildeling af generelt tilskud til Sialanar vil være risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation til patienter med øget svedtendens eller som førstevalgsbehandling af svær sialorré hos voksne (fra 18 år) med kroniske neurologiske forstyrrelser, som vi vurderer, bør anvende det billigere depotplaster med indhold af hyoscin som førstevalg. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at Sialanar kan ordineres af hospitalslæger med speciale indenfor dermatologi til behandling af hyperhidrose hos voksne patienter og, at vi er bekendt med at Lægemiddelstyrelsen modtager enkelttilskudsansøgninger til Sialanar til disse patienter.

Med henblik på at imødegå denne risiko og understøtte rationel behandling af patienter med hyperhidrose, samt billigere behandling af svær sialorré hos voksne (fra 18 år) med kroniske neurologiske forstyrrelser med depotplaster med indhold af hyoscin, anbefaler vi derfor, at det generelle tilskud til Sialanar klausuleres til:

"Symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spytflåd) hos børn og unge med kroniske neurologiske forstyrrelser i alderen 3 år til 17 år".

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Sialanar, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Sialanar. European Medicines Agency. 29. juni 2016. Opdateret 23. juli 2020. Besøgt 8. marts 2021. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sialanar#product-information-section>
- ² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. 25. januar 2017. Besøgt 10. marts 2021. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng62>
- ³ Zeller RS, Lee HM, Cavanaugh PF, Davidson J. Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:15-23.
- ⁴ Parr JR, Todhunter E, Pennington L, Stocken D, Cadwgan J et al. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. Arch Dis Child. 2018;103(4):371-376.
- ⁵ Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af glycopyrroniumbromid til behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spyttflåd). 17. september 2019. Besøgt 8. marts 2021. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/43e0nf4g/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-glycopyrroniumbromid-til-behandling-af-svaer-sialorre-v-11_adlegacy.pdf
- ⁶ Produktresumé for Scopoderm. Lægemiddelstyrelsen. 23. november 2020. Offentliggjort 30. november 2020. Besøgt 25. marts 2021. Tilgængelig fra: http://www.produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FS%252FScopoderm%252C%252520depotplastre%2525201%252520mg-72%252520timer.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=c06774209e54505212e531c80e2310ee&entity_type=productresume&q=scopoderm&rank=2&type=&utf8=%E2%9C%93