



FrostPharma AB
Berga Backe 2,
182 53 Danderyd, Sverige

19. maj 2021
Sagsnr. 2021021723
Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Att.: Josefine Klein Dahlgren, Market Access

Sialanar får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Sialanar, oral opløsning med indhold af glycopyrronium i styrken 320 µg/ml får med virkning fra den 14. juni 2021 generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

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

Sagsfremstilling

I har den 10. februar 2021 ansøgt om generelt tilskud til Sialanar, oral opløsning med indhold af glycopyrronium i styrken 320 µg/ml (herefter Sialanar).

Godkendt indikation

Sialanar er ifølge produktresumee¹ godkendt til symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spyttflåd) hos børn og unge i alderen 3 år og derover med kroniske neurologiske forstyrrelser.

Anbefalet dosis

Dosis af Sialanar afhænger ifølge produktresumee¹ af patientens vægt. Dosis kan justeres 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.¹

Udleveringsgruppe

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

Behandlingsvejledning

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, oral opløsning doseret efter vægt sammenlignet med placebo hos 38 pædiatriske patienter med svær patologisk spyttflåd og cerebral parese eller andre neurologiske tilstande.

Studiet viste for det primære endepunkt, responder rate målt som andelen af patienter, der havde mindst 3 points ændring på den modificerede Teacher's Drooling Scale, at responder raten var signifikant højere for glycopyrronium-gruppen versus placebo-gruppen (73.7% versus 17.6%). 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).

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 spytflåd/savlen hos børn med neurologiske tilstande.

Studiet viste for det primære endepunkt, 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. For det sekundære endepunkt viste studiet, at 55% i hyoscin-gruppen fortsatte behandling mod 82% i glycopyrronium-gruppen efter 12 uger, hvilket gav en 42% øget chance for fortsat at være i behandling for børn randomiseret til glycopyrronium. 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.

Pris

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 16,57 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.

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

Sagsforløb

I ansøgte den 10. februar 2021 om generelt tilskud til Sialanar, oral opløsning med indhold af glycopyrronium i styrken 320 µg/ml.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnet på deres møde den 23. marts 2021, hvor I også havde foretræde. Nævnet anbefaler, at Sialanar får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

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

I sin indstilling af den 19. april 2021 udtaler nævnet:

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

"Symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spyttflåd) 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 spyttflåd) 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 spyttflåd 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.

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 spyttflåd 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 Lægemedelstyrelsen 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 spyttflåd) hos børn og unge med kroniske neurologiske forstyrrelser i alderen 3 år til 17 år".

Vi har den 19. april 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnettets indstilling.

I oplyste den 4. maj 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskudsnettets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 2, at Lægemedelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,

^a Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Sialanar har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til pædiatriske patienter omfattet af klausulen:

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

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 19. april 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Sialanar har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til pædiatriske patienter omfattet af ovenstående klausul, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at Sialanar er godkendt til symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spyttflåd) 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 spyttflåd 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 idet vi, i lighed med Medicintilskudsnævnet, 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 finder, at prisen på 29,84 – 298,37 kr. for Sialanar står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til de svært syge børn og unge omfattet af ovenstående klausul. Sialanar opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Dette gælder, når vi stiller Sialanar overfor depotplaster med indhold af hyoscin. Vi lægger ved denne vurdering, i lighed med Medicintilskudsnet, 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 ligesom Medicintilskudsnet imidlertid afgørende vægt på, at Sialanar aktuelt er det eneste lægemiddel i Danmark, der er godkendt til behandling af kronisk patologisk spyttflåd 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 finder, at der ved tildeling af generelt tilskud til Sialanar, er risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 2.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnet, 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 har erfaring med, at vi 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, klausuleres det generelle tilskud til Sialanar til:

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

Vi finder, at der ikke foreligger andre omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Sialanar til ovennævnte klausul.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, stk. 3, nr. 2, og stk. 4 i medicintilskudsbekendtgørelsen^b.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Sialanar bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Sialanar. European Medicines Agency. 29. september 2016. Opdateret 18. marts 2021. Besøgt 7. maj 2021. Tilgængelig fra:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sialanar-epar-product-information_da.pdf

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. 25. januar 2017. Besøgt 7. maj 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 spytflåd). 17. september 2019. Besøgt 7. maj 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 7. maj 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=c06774209e54505212e531c

^b Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

[80e2310ee&entity_type=productresume&q=scopoderm&rank=2&type=&utf8=%E2%9C%93](#)