



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport,
Postbus 20350
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

2019016862

Datum 9 april 2019
Betreft Glycopyrronium drank (Sialanar®) bij ernstige sialorroe

Onze referentie

2019016862

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 21 januari 2019 (CIBG-19-07506) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over de vraag of het geneesmiddel glycopyrronium drank (Sialanar®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Geregistreerde indicatie

De volledig geregistreerde indicatie voor glycopyrronium (Sialanar®) drank is als volgt:

Symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen.

Glycopyrronium is beschikbaar als drank voor oraal gebruik. Elke ml bevat 400 microgram glycopyrroniumbromide (gelijkwaardig aan 320 microgram glycopyrronium). De startdosering is 12,8 microgram/kg per dosis, drie keer per dag, om de 7 dagen te verhogen tot maximaal 64 microgram/kg of 6 ml drie keer per dag. Glycopyrroniumbromide wordt over het algemeen gegeven voor kortdurend gebruik (< 24 weken).

Achtergrond

Sialorroe wordt omschreven als het onwillekeurig speekselverlies uit de mond. Dit is normaal bij opgroeiende kinderen van ongeveer 18 maanden. Na de leeftijd van 4 jaar wordt aanhoudend kwijlen als pathologisch gezien. Patiënten met ernstige sialorroe worden op dit moment, indien een medicamenteuze therapie aan de orde is, behandeld met glycopyrronium drank in de vorm van een apotheekbereiding. Het gaat daarbij om kinderen met chronisch neurologische aandoeningen (met name cerebrale parese). Op basis van (inter)nationale literatuur en het werkboek van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft glycopyrroniumbromide de voorkeur bij patiënten met ernstige sialorroe, indien een medicamenteuze therapie aan de orde is. Glycopyrroniumbromide drank (Sialanar®) is geregistreerd op basis van *well-established use*. Bij *well-established use* beoordelingen is het niet noodzakelijk dat de aanvrager nieuwe klinische onderzoeken indient bij de registratieautoriteit

(EMA). Als nieuw klinisch onderzoek ontbreekt, doet de registratie-autoriteit de beoordeling op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur en de huidige Europese behandelrichtlijnen. De registratie van Sialanar® berust met name op twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies waarbij Sialanar® zelf niet is onderzocht.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
9 april 2019

Onze referentie
2019016862

GVS beoordeling

De fabrikant van glycopyrronium (Sialanar®) heeft een aanvraag ingediend voor opname op lijst 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv). Zorginstituut Nederland heeft vastgesteld dat er geen andere geneesmiddelen in het GVS zijn opgenomen die in aanmerking komen voor toetsing voor onderlinge vervangbaarheid met glycopyrronium drank (Sialanar®). Sialanar® is daarom niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Bekeken moet worden of dit middel in aanmerking komt voor bijlage 1B.

De klinische data voor onderbouwing van de therapeutische waarde is beperkt. Ondanks deze beperkingen is de EMA toch tot een positief oordeel gekomen: *Based on the arguments of the applicant and all the supporting data on quality, safety and efficacy, the CHMP re-examined its initial opinion and in its final opinion concluded by majority decision that the risk-benefit balance of Sialanar in the symptomatic treatment of severe sialorrhoea (chronic pathological drooling) in children and adolescents aged 3 years and older with chronic neurological disorders is favourable and therefore recommends the granting of the marketing authorisation subject to the following conditions: Conditions or restrictions regarding supply and use, Periodic Safety Update Reports, conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product and additional risk minimisation measures.*

Het Zorginstituut concludeert dat ondanks de beperkte onderzoeksgegevens het toepassen van de stof glycopyrroniumbromide bij patiënten met ernstige sialorroe kan worden beschouwd als *well-established use* van een bekende stof. Ten opzichte van placebo ging gebruik van glycopyrroniumbromide gepaard met een vermindering van de speekselvloed. Ongunstige effecten, voornamelijk gerelateerd aan het anticholinerge werkingsmechanisme, namen tevens toe, maar waren over het algemeen niet ernstig. Met behulp van dosistitratie dient een optimale balans te worden verkregen tussen gunstige en ongunstige effecten. Op grond van bovenstaande overwegingen komt glycopyrroniumbromide (Sialanar®) in principe in aanmerking voor opname op lijst 1B.

Overige overwegingen

- Sialanar® wordt al lange tijd als apotheekbereiding ingezet bij ernstige sialorroe. Deze apotheekbereiding werd daarmee al geruime tijd door zorgverzekeraars vergoed. Recentelijk is glycopyrronium drank (Sialanar®) geregistreerd voor deze indicatie.
- In Nederland wordt over het algemeen gestart met logopedie en gedragstherapie, gevolgd door botulinetoxine injecties. Indien er voor anticholinerge medicatie wordt gekozen, behoren glycopyrroniumbromide, scopolamine, trihexyfenidyl of atropine tot de mogelijkheden. Op basis van (inter)nationale literatuur en het werkboek van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft glycopyrroniumbromide de voorkeur.
- Ondanks de beperkte klinische studies is de registratieautoriteit, na het ontvangen van additionele informatie van de aanvrager en na aanpassingen in de SmPC door de aanvrager, tot een positief oordeel gekomen.

- Zoals aangegeven in onze brief van 21 december 2015 betreffende 6-tioguanine (Thiosix®) wil het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen off-label gebruik graag minimaliseren en vanuit dit oogpunt wordt het initiatief om geneesmiddelen voor de betreffende indicatie geregistreerd te krijgen gewaardeerd. Het is de vraag of het realistisch is 'volwaardig' gecontroleerd onderzoek te eisen voor een toepassing als deze, die in de klinische praktijk is ontstaan. Daar staat tegenover dat het College met het goedkeuren van deze toepassing op basis van relatief beperkte klinische studies een precedent kan scheppen voor toekomstige aanvragen, en dit is zeer onwenselijk. Het College blijft sterk de voorkeur houden voor volwaardig, gecontroleerd klinisch onderzoek. Het Zorginstituut is het eens met deze overwegingen.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
9 april 2019

Onze referentie
2019016862

Budget impact analyse

Rekening houdend met de schatting van de patiëntenaantallen, de geschatte dosering, behandelduur en de totale kosten van de apotheekbereiding zal opname op lijst 1B van het GVS van glycopyrronium drank (Sialanar®) bij symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €0,7 miljoen en de €2,2 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld zal worden met Sialanar® en de totale kosten van de huidige apotheekbereiding.

Advies

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt glycopyrronium drank (Sialanar®) niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A. Glycopyrroniumbromide is geregistreerd op basis van *well-established use*. Op grond van bovenstaande overwegingen komt Sialanar® in principe in aanmerking voor opname op lijst 1B. Opname op lijst 1B gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €0,7 en €2,2 miljoen.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



GVS-rapport glycopyrronium drank (Sialanar®)

Onderdeel van de vervolfbeoordeling van specialistische geneesmiddelen.

Datum 22 maart 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018023958
Volgnummer	2019000117
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. Diemer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Glycopyrronium drank (Sialanar®) ^[1]—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—6

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Conclusie beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling budget impact—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas—13

6 Literatuur—15

Bijlage—17

1 Inleiding

In de brief van 21 januari 2019 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel glycopyrronium drank (Sialanar®).

1.1 Glycopyrronium drank (Sialanar®) ^[1]

Samenstelling

Drank voor oraal gebruik met 400 mcg glycopyrroniumbromide (gelijkwaardig aan 320 mcg glycopyrronium) per ml.

Geregistreerde indicatie

Symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen. Sialanar® is geregistreerd op basis van *well-established use*.

Dosering

Vanwege het gebrek aan gegevens over de veiligheid op de lange termijn wordt Sialanar aanbevolen voor kortdurend, intermitterend gebruik.

Het doseringsschema voor glycopyrronium wordt gebaseerd op het gewicht van het kind, te beginnen met ongeveer 12,8 microgram/kg lichaamsgewicht per dosis drie keer per dag, om de 7 dagen te verhogen met de doses weergegeven in de SmPC. ^[2] De dosistitratie moet worden voortgezet tot een evenwicht is bereikt tussen werkzaamheid en bijwerkingen en zo nodig naar boven of beneden worden aangepast, tot een maximale individuele dosis van 64 microgram/kg lichaamsgewicht glycopyrronium of 6 ml (1,9 mg glycopyrronium) drie keer per dag, als dat minder is.

Aard en prevalentie van de aandoening

Sialorroe wordt omschreven als het onwillekeurig speekselverlies uit de mond. ^[3, 2] Dit is normaal in opgroeiende kinderen van ongeveer 18 maanden. Na de leeftijd van 4 jaar wordt aanhoudend kwijlen als pathologisch gezien. ^[2]

Kwijlen bij kinderen met chronische neurologische aandoeningen is met name een probleem van een te lage slikfrequentie, een moeilijke orale fase van het slikken, te weinig bewustzijn van het speeksel, een voorovergebogen houding en onvoldoende mondsluiting. Verhoogde speekselproductie komt bijna nooit voor; alleen bij dyskinesie zijn er aanwijzingen dat kinderen meer speeksel aanmaken door de onwillekeurige bewegingen in het mondgebied.

De prevalentie van ernstig kwijlen bij kinderen met chronisch neurologische aandoeningen is niet bekend. Uit onder andere het artikel van Delsing et al. komt wel naar voren dat de grootste groep gevormd wordt door patiënten met cerebrale parese. ^[4] Het gaat daarbij volgens de aanvrager om ongeveer 70% van de gevallen. Echter, niet bij alle kinderen met cerebrale parese komt sialorroe voor, waarbij de schattingen uiteen lopen van 10 tot 58% van de patiënten. ^[3] Ernstige sialorroe komt daarnaast voor bij onder andere het syndroom van Down, ALS, Costello-syndroom, cri-dut-chat syndroom en het Rett syndroom.

Behandeling

De symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen en jongeren met chronische neurologische aandoeningen bestaat uit een geïndividualiseerde en multidisciplinaire aanpak. ^[5] De behandelstrategie hangt af van de leeftijd en de ontwikkeling van de patiënt, de ernst van de sialorroe en eventuele voorafgaande behandelingen.

De behandeling kan bestaan uit (een combinatie van) ^[3, 4, 6]:

1. Logopedie
2. Gedragstherapie
3. Anticholinerge medicatie
4. Botulinetoxine injecties
5. Chirurgie

In Nederland wordt over het algemeen gestart met logopedie en gedragstherapie, gevolgd door botulinetoxine injecties. ^[7] Indien er voor anticholinerge medicatie wordt gekozen, behoren glycopyrroniumbromide, scopolamine, trihexyfenidyl of atropine tot de mogelijkheden. Op basis van (inter)nationale literatuur en het werkboek van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft glycopyrroniumbromide de voorkeur. ^[4, 7-10] Trihexyfenidyl heeft de voorkeur bij kinderen met dyskinetische cerebrale parese. ^[6] De bijwerkingen van scopolamine, trihexyfenidyl en atropinedruppels zijn vaak ernstig en hebben daarom niet de eerste voorkeur. ^[8, 10]

Glycopyrroniumbromide wordt over het algemeen gegeven voor kortdurend gebruik (< 24 weken) ter overbrugging naar een andere behandeling (i.e. botulinetoxine injecties vanaf 4 jaar of chirurgie vanaf 10 jaar) of wanneer in de toekomst verbetering van het kwijlen wordt verwacht. ^[4, 8] In enkele gevallen wordt glycopyrroniumbromide langer dan 24 weken gegeven, bijvoorbeeld wanneer botulinetoxine injecties of chirurgie niet mogelijk zijn of de patiënt de volwassen leeftijd nadert. ^[11] Echter, vanwege het gebrek aan gegevens over de veiligheid op de lange termijn is langdurig gebruik van Sialanar® niet gewenst. ^[1]

1.2**Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op lijst 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Tot de registratie van Sialanar® werden patiënten met ernstige sialorroe in Nederland behandeld met een magistrale bereiding van glycopyrroniumbromide drank, tabletten of capsules. Apotheekbereidingen zijn niet opgenomen in het GVS. Zowel Cuvposa® (glycopyrroniumbromide drank) als Robinul® (glycopyrroniumbromide tablet of injectievloeistof) zijn niet in Nederland geregistreerd. Omdat deze geneesmiddelen niet in het GVS zijn opgenomen, komen deze middelen niet in aanmerking voor de toets van de onderlinge vervangbaarheid.

Middelen die wel in het GVS zijn opgenomen zijn Seebri breezhaler® en Tovanor breezhaler® (op basis van dezelfde werkzame stof) en scopolamine (Scopoderm®), trihexyfenidyl (Artane®) en atropinedruppels (die *off-label* worden ingezet bij ernstige sialorroe).

Dezelfde werkzame stof

Seebri breezhaler® en Tovanor breezhaler® (inhalatiepoeder in capsule 44 mcg) zijn inhalatiepoeders met glycopyrroniumbromide als werkzame stof. Ze zijn geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van chronisch obstructieve longziekte (COPD) ter verlichting van symptomen bij volwassenen. Beide producten zijn in Nederland geregistreerd en opgenomen op lijst 1A van het GVS in cluster 0R03BBCID tezamen met Spiriva® en Tiotrus® inhalatiepoeder. In tegenstelling tot Sialanar®, wat systemisch werkt, worden deze middelen via inhalatie toegediend en zijn ze lokaal werkzaam. Vanwege deze andere toedieningsweg komen de middelen niet in aanmerking voor de toets van onderlinge vervangbaarheid.

Andere behandelingen bij ernstige sialorroe

Voor de indicatie 'ernstige sialorroe' zijn er momenteel geen geneesmiddelen opgenomen in het GVS. Wel worden scopolamine (Scopoderm®), trihexyfenidyl (Artane®) of atropinedruppels genoemd als mogelijke *off-label* behandelingen bij ernstige sialorroe.

Scopolamine, toegediend in de vorm van een pleister, is opgenomen in het GVS op lijst 1B. Scopolamine (Scopoderm®) is geïndiceerd voor de preventie van de symptomen van reisziekte zoals misselijkheid, braken en vertigo. Het *off-label* gebruik van scopolamine pleisters voor de behandeling van ernstige sialorroe wordt echter genoemd in de literatuur, maar betreft een veel kleinere indicatie dan de indicatie 'reisziekte'. Daarnaast gaat het gebruik van scopolamine gepaard met een hogere incidentie van ernstige ongunstige effecten (o.a. huidreacties, gedragsveranderingen door passage van de bloed-hersenbarrière) welke vaker leidt tot staken van de behandeling vergeleken met het gebruik van glycopyrroniumbromide. ^[10] Om deze redenen en op basis van (inter)nationale literatuur en het werkboek van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is glycopyrroniumbromide daarom de eerste keuze bij de behandeling van ernstige sialorroe. ^[4, 7-10] De bijwerkingen van scopolamine (en trihexyfenidyl en atropinedruppels) zijn vaak ernstig en hebben daarom niet de eerste voorkeur. ^[8, 10]

Gezien bovenstaande komt scopolamine niet in aanmerking voor toetsing voor onderlinge vervangbaarheid.

Trihexyfenidyl (Artane®) tablet 2 en 5 mg is opgenomen in het GVS op lijst 1A in cluster 1N04AAAO tezamen met biperideen (Akineton®) tablet 2 mg. Trihexyfenidyl (Artane®) is geïndiceerd voor de ziekte van Parkinson en alle vormen van parkinsonisme. Glycopyrronium drank (Sialanar®) is niet geregistreerd voor de ziekte van Parkinson. Trihexyfenidyl (Artane®) kan *off-label* worden ingezet voor de behandeling van sialorroe bij kinderen, maar uitsluitend indien er ook sprake is van op de voorgrond staande extrapyramidaal getinte motoriek. ^[6] Dit betreft echter een zeer klein deel van het indicatiegebied (~6% van kinderen met cerebrale parese ^[12]). Om deze redenen komt trihexyfenidyl niet in aanmerking voor toetsing voor onderlinge vervangbaarheid.

Atropinedruppels zijn verkrijgbaar als atropine Minims (10 mg/ml) of als apotheekbereiding, en zijn niet opgenomen in het GVS.

Tezamen genomen zijn er geen andere geneesmiddelen in het GVS opgenomen die in aanmerking komen voor toetsing voor onderlinge vervangbaarheid met glycopyrronium drank (Sialanar®).

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied

Niet van toepassing.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Niet van toepassing.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van toepassing.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Glycopyrronium drank (Sialanar®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan glycopyrronium drank (Sialanar®) niet worden geplaatst op lijst 1A. Bekeken moet worden of glycopyrronium drank (Sialanar®) in aanmerking komt voor opname op lijst 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 **Conclusie beoordeling therapeutische waarde**

In de bijlage is de therapeutische waarde van glycopyrronium drank (Sialanar®) beoordeeld. Ondanks de beperkte onderzoeksgegevens kan het toepassen van de stof glycopyrroniumbromide bij patiënten met ernstige sialorroe worden beschouwd als *well-established use* van een bekende stof. Ten opzichte van placebo ging gebruik van glycopyrroniumbromide gepaard met een vermindering van de speekselvloed. Ongunstige effecten, voornamelijk gerelateerd aan het anticholinerge werkingsmechanisme, namen tevens toe, maar waren over het algemeen niet ernstig. Met behulp van dosistitratie dient een optimale balans te worden verkregen tussen gunstige en ongunstige effecten.

3.2 **Beoordeling kosteneffectiviteit**

Er is een vrijstelling verleend.

3.3 **Beoordeling budget impact**

In de budget impact analyse is er rekening gehouden met de onzekerheid met de schatting van de potentiële patiëntenaantallen, de geschatte dosering, gemiddelde behandelduur van 17,5 weken op basis van GIP data en de totale kosten van de apotheekbereiding. Opname op lijst 1B van het GVS van glycopyrronium drank (Sialanar®) zal bij symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €0,7 miljoen en de €2,2 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld zal worden met Sialanar® en de totale kosten van de huidige apotheekbereiding.

3.4 **Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Op grond van bovenstaande overwegingen komt glycopyrroniumbromide (Sialanar®) in principe in aanmerking voor opname op lijst 1B.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Glycopyrroniumbromide is geregistreerd op basis van *well-established use*. Het is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Op grond van bovenstaande overwegingen komt Sialanar® in principe in aanmerking voor opname op lijst 1B. Opname op lijst 1B gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €0,7 en €2,2 miljoen.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

Indien er bij de behandeling van ernstige sialorroe (speekselvloed) voor anticholinergica wordt gekozen, heeft glycopyrroniumbromide een plaats als eerste medicamenteuze behandeloptie. Vaak is dit een overbrugging naar een meer permanente oplossing.

Bij de keuze voor glycopyrroniumbromide dient rekening te worden gehouden met de mogelijk optredende anticholinerge bijwerkingen en de voorzorgen omtrent gebruik. Te aller tijden moet met behulp van dosistitratie worden gezorgd voor een optimale balans tussen gunstige en ongunstige effecten.

6 Literatuur

1. EMA. SmPC Sialanar® 2016.
2. Blasco PA and Stansbury JK. Glycopyrrolate treatment of chronic drooling. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 1996; 150: 932-5.
3. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Spastische cerebrale parese bij kinderen. 2006. Geraadpleegd via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/spastische_cerebrale_parese_bij_kinderen/behandeling_communicatie_en_mondmotoriek_cp/kwijlen_bij_kinderen_met_cp.html.
4. Delsing C, Erasmus C, van der Burg J, et al. De behandeling van kwijlen bij kinderen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2014; 158.
5. No authors listed. Challenges in managing drooling in children. Drug and Therapeutics Bulletin 2015; 53: 66-8.
6. NICE. Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. 2017. Geraadpleegd via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng62>.
7. EMA. EPAR Sialanar® (Public assessment report). 2016.
8. Navis C, Bindels-de Heus K, van Hulst K, et al. Kwijlen. Werkboek Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde 2016.
9. Koopmann M and Neef C. Als de vloed tot wanhoop drijft. Pharmaceutisch Weekblad 2004; 139: 942-5.
10. Parr JR, Todhunter E, Pennington L, 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: 371-6.
11. Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, et al. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. Eur J Pediatr 2012; 171: 409-14.
12. Sint Maartenskinderkliniek. Cerebrale parese. Geraadpleegd via <https://www.maartenskliniek.nl/kinderzorg/kinderrevalidatie/cerebrale-parese>.
13. Zeller RS, Lee HM, Cavanaugh PF, et al. 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.
14. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, et al. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 1214-8.
15. Zeller RS, Davidson J, Lee HM, et al. 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 2012; 8: 25-32.
16. Stern LM. Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling. J Paediatr Child Health 1997; 33: 52-4.
17. Arbouw ME, Movig KL, Koopmann M, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. Neurology 2010; 74: 1203-7.
18. Camp-Bruno JA, Winsberg BG, Green-Parsons AR, et al. Efficacy of benztropine therapy for drooling. Dev Med Child Neurol 1989; 31: 309-19.

Bijlage

Beoordeling therapeutische waarde

Glycopyrroniumbromide drank (Sialanar®) is geregistreerd op basis van *well-established use*. Voor de onderbouwing van de effectiviteit van Sialanar® bij de behandeling van ernstige sialorroe verwijst de fabrikant naar de gegevens die gebruikt zijn voor de registratie van dit product bij de EMA in 2016. [7] De belangrijkste klinische gegevens zijn afkomstig uit 2 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies: de randomized controlled trial (RCT) van Zeller (2012a) bij 36 patiënten tussen de 3-16 jaar [13] en de placebo-gecontroleerde cross-over studie van Mier (2000) bij 39 patiënten tussen de 4-19 jaar [14]. Verder worden er in de EPAR 4 studies gebruikt als ondersteunend bewijs. Een open-label studie (follow-up duur: 24 weken) van Zeller (2012b) [15] zal kort worden beschreven bij de gunstige effecten, maar uitvoeriger bij de ongunstige effecten aangezien dit een veiligheidsstudie betrof. De andere drie studies worden in het voorliggende rapport buiten beschouwing gelaten door gebrekkige methodologische informatie of een niet-relevante studiepopulatie. [2, 16, 17]

Patiënten

Zowel in de studie van Zeller (2012a) [13] als de studie van Mier (2000) [14] werd een heterogene groep van kinderen en adolescenten (tussen de 3 en 19 jaar) met ernstige sialorroe (gedefinieerd als kleren vochtig 5-7 dagen per week [13]) en chronisch neurologische aandoeningen geïncludeerd. De ruime meerderheid van de twee studiepopulaties had cerebrale parese (>80%).

Interventie en controlegroep

In bovengenoemde studies werd niet het geregistreerde product (i.e. Sialanar®) gebruikt. Als studiemedicatie werd in de studies van Zeller (2012a en 2012b) Cuvposa® gebruikt (0,02-0,1 mg/kg/dosis driemaal daags). [13, 15] De startdosering begon bij 0,02 mg/kg driemaal daags en werd omhoog getitreerd tot er een optimale balans was bereikt tussen effectiviteit en ongunstige effecten (maar nooit hoger dan een maximum van 0,1 mg/kg).

In de cross-over studie van Mier werden patiënten gerandomiseerd naar glycopyrroniumbromide of placebo gedurende 8 weken, gevolgd door 1 week wash-out en 8 weken behandeling in de tegenovergestelde behandelarm. [14] De behandeling met glycopyrroniumbromide bestond uit fijngestampte Robinul® glycopyrroniumbromide tabletten, welke in de vorm van een capsule werden toegediend. De capsules werden 2 tot 3 keer per dag gegeven en doseringen werden wekelijks verhoogd tot de maximale dosering (mits er geen ernstige ongunstige effecten optraden), welke vervolgens 4 weken werd toegediend (kinderen <30 kg lichaamsgewicht: 0,6-2,4 mg; kinderen >30 kg: 1,2-3,0 mg).

De verschillen in concentratie, startdosering en dosisverhoging tussen Sialanar en de referentiegeneesmiddelen Cuvposa® en Robinul® maken het onzeker in hoeverre de werkzaamheid kan worden geëxtrapoleerd. Daarnaast heeft Sialanar® (en Robinul®) een 25% hogere biologische beschikbaarheid vergeleken met Cuvposa®. Vanwege een 25% hogere biologische beschikbaarheid van Sialanar® vergeleken met Cuvposa® is het dosistitratieschema van Sialanar®, op verzoek van de CHMP, bijgesteld met 20% lagere startdoseringen en 20% lagere incrementele dosisverhogingen. Volgens de EMA kunnen de effectiviteitsresultaten van de Zeller (2012a) studie op deze manier worden doorgetrokken naar Sialanar®. [7]

Het is niet zinvol om de verschillende producten van glycopyrroniumbromide met elkaar te vergelijken, omdat het om dezelfde werkzame stof gaat. Wel kan er vergeleken worden met placebo in de gerandomiseerde studies van Zeller (2012a) en Mier (2000) ^[13, 14], en met de nulmeting in de open-label studie van Zeller (2012b) ^[15].

Relevante uitkomstmaten

- modified Teacher's Drooling Scale (mTDS): score voor de ernst van het speekselverlies, van 1 (*dry, never drools*) tot 9 (*profuse: clothing, hands, tray and objects become wet – frequently*). Er is geen minimaal klinisch relevant verschil vastgesteld. Op verzoek van de Federal Drug Authority zijn in de studie van Zeller (2012a) responders gedefinieerd als een verschil in mTDS van 3 punten of meer.
- Kwaliteit van leven (maar geen informatie over in de studies).
- Incidentie ongunstige effecten: in de studies van Zeller (2012a en 2012b) werden ongunstige effecten gerapporteerd door ouders/verzorgers met behulp van de modified Behavioural and Medical Rating Scale (mBMRS). ^[18] Hierin staan 28 typisch anticholinerge effecten. De ouders/verzorgers en de onderzoekers kruisten 3x per week aan welke anticholinerge effecten zij zagen en in wat voor mate deze voorkwamen, van 1 (*not at all*) to 4 (*very much*). In de studie van Mier (2000) werden ouders/verzorgers elke week gebeld en gevraagd of er anticholinerge effecten waren (aan de hand van een vooraf gespecificeerde lijst met 15 items). Ook werd er naar overige ongunstige effecten gevraagd.
- Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Follow-up duur

De follow-up duur van de twee gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies was kort (8 weken). De open-label studie van Zeller 2012b duurde langer (24 weken).

Gunstige effecten

In zowel de studie van Zeller (2012a) als van Mier (2000) werd een significante verbetering gezien in mTDS score (Tabel 1). Ook was het aantal responders (mTDS ≥ 3) in de studie van Zeller significant hoger dan in de placebogroep. De studie van Mier liet een duidelijke dosis-respons relatie zien, waarbij patiënten op de hoogste dosering de laagste mTDS score hadden en het hoogste aantal responders (gedefinieerd als mTDS ≥ 4).

De ondersteunende studie van Zeller (2012b) laat eveneens een vermindering zien in speekselvloed bij kinderen met chronisch neurologische aandoeningen. Na 24 weken was meer dan de helft van de 130 patiënten (52%) een responder (mTDS ≥ 3). ^[13]

Aangezien data over kwaliteit van leven mist, blijft het onduidelijk of verminderen van de speekselvloed ook gepaard gaat met een verbetering in kwaliteit van leven. Wel vond in de studie van Zeller (2012a) in de glycopyrroniumbromide-arm 81% van de onderzoekers en 100% van de ouders/verzorgers de behandeling de moeite waard. Dit was respectievelijk 41% versus 56% in de placeboarm (beiden $p < 0,01$). ^[13]

Tabel 1. Gunstige effecten van glycopyrroniumbromide bij ernstige sialorroe

Zeller (2012a) ^[13]			
	glycopyrroniumbromide (n=19)	placebo (n=17)	p-waarde
Responders ^a	14/19 (73,7%)	3/17 (17,6%)	0,001
Gemiddelde Δ mTDS score ^b	3,94	0,71	<0,001
Mier (2000) ^[14]			
	glycopyrroniumbromide (n=27) ^c	placebo (n=27) ^c	p-waarde
Gemiddelde Δ mTDS score ^b	5,67	1,11	Niet gerapporteerd
Finale mTDS score (na 8 weken behandeling)	1,85	6,33	<0,001
Gemiddelde mTDS score:			
Dosis 1	6,0	-	
Dosis 2	4,5	-	
Dosis 3	3,6	-	
Dosis 4	2,6	-	
Responders ^d :			
Dosis 1	12%	-	
Dosis 2	38%	-	
Dosis 3	54%	-	
Dosis 4	81%	-	

mTDS, modified Teacher's Drooling Scale

^a Patiënten met ≥ 3 punten verbetering op de mTDS schaal tussen baseline en na 8 weken.

^b Gedefinieerd als het gemiddelde verschil in mTDS score tussen baseline en na 8 weken behandeling met ofwel glycopyrroniumbromide (linker kolom) ofwel placebo (rechter kolom).

^c Cross-over studie, dus alle 27 patiënten hebben zowel 8 weken glycopyrroniumbromide gekregen als 8 weken placebo.

^d Patiënten met ≥ 4 punten verbetering op de mTDS schaal tussen baseline en na 8 weken.

Ongunstige effecten

Het gebruik van glycopyrroniumbromide ging gepaard met meer ongunstige effecten dan placebo (Tabel 2). ^[13, 14] De meest gemelde bijwerkingen (zeer vaak; 1:10) waren typisch anticholinergische effecten, zoals overmatig blozen, neusverstopping, verminderde bronchiale secretie, droge mond, constipatie, diarree, braken, en urineretentie. ^[1] Hoewel glycopyrroniumbromide slechts een beperkt vermogen heeft om de bloed-hersenbarrière te passeren zijn er toegenomen centrale effecten gemeld, zoals veranderingen in het gedrag. Voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een verzwakte bloed-hersenbarrière, een hersentumor of encefalitis. ^[1] De ongunstige effecten namen toe bij hogere doseringen van glycopyrroniumbromide. ^[14, 15]

Tabel 2. Ongunstige effecten van glycopyrroniumbromide bij ernstige sialorroe

Zeller (2012a) ^[13]			
	glycopyrroniumbromide (n=20) ^a	placebo (n=18) ^a	p-waarde
Ongunstige effecten	100%	83%	
Ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling	75%	39%	
Aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten	5%	6%	
Meest voorkomende bijwerkingen (≥15% in glycopyrroniumbromide patiënten):			Niet gerapporteerd
Droge mond	8 (40%)	2 (11%)	
Constipatie	6 (30%)	4 (22%)	
Braken	6 (30%)	2 (11%)	
Neusverstopping	6 (30%)	1 (5%)	
Blozen	5 (25%)	3 (17%)	
Urineretentie	3 (15%)	0 (0%)	
Mier (2000) ^[14]			
	glycopyrroniumbromide (n=36) ^b	placebo (n=30) ^b	p-waarde
Ongunstige effecten	25 (69%)	5 (17%)	
Ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	
Aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten	7/39 (18%)	1/39 (3%)	
Meest voorkomende bijwerkingen:			Niet gerapporteerd
Gedragsveranderingen ^c	23%	3%	
Constipatie	18%	0%	
Extremes droogheid	18%	0%	
Urineretentie	13%	0%	
Blozen	10%	0%	
Neusverstopping	10%	3%	
Braken	10%	0%	
Diarree	10%	3%	
Zeller (2012b) ^[15]			
	glycopyrroniumbromide (n=122)		p-waarde
Ongunstige effecten	89%		
Ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling	20%		
Meest voorkomende bijwerkingen (≥5%):			Niet van toepassing
Constipatie	28 (20%)		
Braken	24 (18%)		
Diarree	24 (18%)		
Koorts	20 (15%)		
Droge mond	15 (11%)		
Blozen	15 (11%)		
Neusverstopping	15 (11%)		

^a Inclusief 2 patiënten (in elke behandelarm één) die ouder waren dan 16 jaar; deze waren uit de effectiviteitsanalyse gehaald, maar zijn wel meegenomen in de veiligheidsanalyse.

^b Afgezien van het aantal stakers zijn niet van alle 39 deelnemers de ongunstige effecten

beschreven. Er wordt hiervoor in het artikel geen verklaring gegeven.

^c Omvat toegenomen slaperigheid, rusteloosheid, overactiviteit, korte aandachtsspanne, frustratie, stemmingswisselingen, uitbarstingen of explosief gedrag, bovenmatige gevoeligheid, ernst of verdriet, frequente huilbuien, angst.

Discussie

De klinische data voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van Sialanar® zijn beperkt.

- Het gaat om registratie op basis van *well-established use*. Er zijn geen klinische studies met Sialanar® uitgevoerd. Slechts 2 studies dienen ter onderbouwing van de therapeutische waarde van glycopyrroniumbromide. Deze includeerden in totaal bijna 50 patiënten en waren heterogeen wat betreft studieopzet (RCT versus cross-over), gebruikte studiemedicatie en dosering (Cuvposa® versus Robinul®; dosering op basis van gewicht), afkapwaarde van de uitkomstmaat (mTDS ≥ 3 versus mTDS ≥ 4) en de manier van verzamelen van veiligheidsdata (via mBMRS in een dagboek versus via telefonische gesprekken met een 15-item lijst). Desalniettemin lieten de studies een verbetering zien in de mate van speekselvloed. Het feit dat de apotheekbereiding van glycopyrroniumbromide al geruime tijd in de praktijk wordt ingezet voor de behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen weegt hier in mee.
- De meerderheid van de patiënten uit de twee studies had cerebrale parese (>80%). Het is niet duidelijk of glycopyrroniumbromide ook werkt bij kinderen met andere chronische neurologische aandoeningen.
- De pivotal studies hadden een korte duur (8 weken) en de 24-weeken studie van Zeller (2012b) was niet placebogecontroleerd. Omdat de registratieautoriteit van mening was dat er te weinig informatie was over het langdurig gebruik van glycopyrroniumbromide werd initieel een maximale behandelduur van 24 weken aanbevolen. Aanvullende klinische gegevens vanuit de praktijk (Clinical Practice Research Datalink) lieten echter zien dat langer gebruik van glycopyrroniumbromide (range 2-92 maanden) niet gepaard ging met een hogere incidentie van ongunstige effecten. Ondanks dat de maximale behandelduur van 24 weken uit de SmPC is gehaald, wordt Sialanar® nog steeds voor kortdurend en intermitterend gebruik aanbevolen. [1, 7]
- De ongunstige effecten zijn niet per leeftijdscategorie verzameld terwijl jongere kinderen vatbaarder kunnen zijn voor ongunstige effecten.
- In de studie van Mier (2000) werd de effectiviteit berekend in de populatie die de studie voltooiden (27 van de 39). De aanvrager heeft een extra berekening aangedragen met de gehele intention-to-treat groep. Het verschil in de gemiddelde mTDS score tussen glycopyrroniumbromide en placebo daalde hiermee van 4,56 naar 3,06, maar was nog steeds statistisch significant.
- De studies gebruikten een subjectieve maat voor de mate van kwijlen. Ook was er geen sprake van gevalideerde klinische relevantiegrenzen. Echter, het afkappunt van ≥ 3 punten op de mTDS schaal wordt door de CHMP onderschreven.
- Kwaliteit van leven is in beide studies niet meegenomen. Het is belangrijk dat een verbetering in kwaliteit van leven (door vermindering van kwijlen) niet wordt overstegeen door de aanwezigheid van ernstige ongunstige effecten. De verhouding tussen de baten en de risico's moet dus in balans zijn. Om de volgende redenen is de CHMP van mening dat een verbetering in kwijlen (en dus kwaliteit van leven) niet wordt overschaduwd door ongunstige effecten:
 - door de langzame dosistitratie kan een optimale baten/risico-verhouding worden bereikt.
 - in een studie werd gezien dat ouders ongunstige effecten kunnen herkennen en de behandeling kunnen stoppen. [10]

- patiënten blijven in de praktijk maandenlang op de behandeling, hetgeen de positieve baten/risico-verhouding onderschrijft.

Afgezien van bovenstaande beperkingen is de registratieautoriteit, na het ontvangen van additionele informatie van de aanvrager en na aanpassingen in de SmPC door de aanvrager, tot een positief oordeel gekomen.

Conclusie

Ondanks de beperkte onderzoeksgegevens kan het toepassen van de stof glycopyrroniumbromide bij patiënten met ernstige sialorroe worden beschouwd als *well-established use* van een bekende stof. Ten opzichte van placebo ging gebruik van glycopyrroniumbromide gepaard met een vermindering van de speekselvloed. Ongunstige effecten, voornamelijk gerelateerd aan het anticholinerge werkingsmechanisme van glycopyrroniumbromide, namen tevens toe, maar waren over het algemeen niet ernstig. Met behulp van dosistitratie dient een optimale balans te worden verkregen tussen gunstige en ongunstige effecten.



Budget impact analyse van glycopyrronium
drank (Sialanar®) voor de indicatie
symptomatische behandeling van ernstige
sialorroe bij kinderen en jongeren van 3 jaar
en ouder met chronische neurologische
aandoeningen

Voor beoordeling FE vrijstelling in het kader van opname in
het GVS

Datum 18 maart 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018023958
Volgnummer	2018024896
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde
Fabrikant	Eurocept International BV

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
- 2.4 Aannames—10

3 Budget impact analyse—11

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11

4 Conclusie—13

5 Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als glycopyrronium drank (Sialanar®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntenpopulatie waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Glycopyrronium drank (Sialanar®) is geregistreerd voor 'symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen'.

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment indien een medicamenteuze therapie aan de orde is, behandeld met glycopyrronium drank in de vorm van een apotheekbereiding. Het gaat daarbij om een specifieke groep pediatrische patiënten die niet in aanmerking komt voor meer langdurige en met minder bijwerkingen gepaard gaande behandelingen, zoals chirurgie en injecties met botuline toxine in speekselklieren. Momenteel wordt glycopyrronium voornamelijk gebruikt als er in de toekomst vermindering van het kwijlen wordt verwacht. Langdurig gebruik van glycopyrronium is niet gewenst vanwege het ontbreken van data over de veiligheid op lange termijn.^{1,2}

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De aanvrager geeft aan dat er geen epidemiologische gegevens zijn over ernstige sialorroe bij kinderen en adolescenten met chronische neurologische aandoeningen. Uit onder andere het artikel van Delsing et al. komt wel naar voren dat de grootste groep gevormd wordt door patiënten met cerebrale parese.³ Het gaat daarbij volgens de aanvrager om ongeveer 70% van de gevallen. Ernstige sialorroe komt daarnaast voor bij onder andere het syndroom van Down, ALS, Costello-syndroom, cri-dut-chat syndroom en het Rett syndroom.

Cerebrale parese komt in Nederland voor bij ongeveer 2 tot 2,5 op de 1.000 levend geboren kinderen.^{2,3} In de periode 2000 tot en met 2016 werden gemiddeld 185.849 kinderen per jaar levend geboren.⁴ Dit betekent dat er jaarlijks ongeveer 419 (372 tot 465) kinderen met cerebrale parese worden geboren. Het cohort met kinderen met cerebrale parese tussen de 3 en 18 jaar bestaat daardoor uit 6.285 (15*419) kinderen en adolescenten. Hierbij wordt uitgegaan van een constante omvang van het cohort, waarbij het aantal geboorten net zo groot is als het aantal adolescenten dat meerderjarig wordt of overlijdt.

Echter niet bij alle kinderen met cerebrale parese komt sialorroe voor, waarbij de schattingen uiteen lopen van 10 tot 58% van de gevallen. Deze range van percentages komt uit onderzoeken met verschillende populaties en met verschillende definities van kwijlen. Het is bekend dat een ernstige mate van kwijlen vaker voorkomt bij kinderen met een verstandelijke handicap of die geïnstitutionaliseerd zijn dan bij kinderen met een lichtere vorm van cerebrale parese.⁵

De aanvrager gebruikt twee publicaties om het aantal kinderen met cerebrale parese met ernstige sialorroe in Nederland te schatten. Uit twee register studies uit Australië en Noord-Ierland met kinderen met cerebrale parese is het percentage met ernstige sialorroe vastgesteld. Uit de Noord-Ierse studie komt naar voren dat 22% van alle kinderen met cerebrale parese excessief kwijlt.⁶ De Australische studie geeft aan dat 40% van alle kinderen met cerebrale parese overmatig kwijlt en dat 15% van de gevallen zo ernstig was dat behandeling nodig is.⁵ Voor de berekening wordt uitgegaan van het gemiddelde percentage van 18%. Dat betekent dat 1.127 kinderen met cerebrale parese last hebben van een ernstige mate van sialorroe en in aanmerking komen voor behandeling (18% van 6.285). Echter kinderen met cerebrale parese maken 70% van de gevallen van ernstige sialorroe uit. Het totale aantal gevallen van ernstige sialorroe tussen de 3 en 18 jaar oud komt daarmee op 1.610 uit.

Behandeling met glycopyrronium heeft volgens de aanvrager maar een beperkte plaats en moet daarnaast zo kort mogelijk worden gegeven. Bij kinderen tot 10 à 12 jaar wordt waar mogelijk gebruik gemaakt van botuline toxine en bij adolescenten chirurgie. Glycopyrronium wordt alleen gegeven ter overbrugging, in het geval een langdurige behandeling ongewenst is of bij contra-indicaties voor narcose. Uit de studie van Delsing et al. blijkt dat van de ruim 500 behandelingen die zijn uitgevoerd in het Radboud UMC voor ernstige sialorroe het in 2% om een medicamenteuze therapie ging.³ Het is echter niet duidelijk of deze gegevens zijn te extrapoleren naar de rest van Nederland. De aanvrager geeft daarom aan dat om de budget impact maximaal in te schatten de aanname wordt gedaan dat elke patiënt in de leeftijd van 3 tot 18 jaar minimaal 1 keer per 4 jaar en maximaal 1 keer per 2 jaar een kuur glycopyrronium ontvangt. Dat betekent dat over een periode van 15 jaar elke patiënt gemiddeld 3,75 tot 7,5 keer met glycopyrronium behandeld wordt. Dit komt dus neer op gemiddeld een halve kuur tot of een kwart kuur per patiënt

per jaar. Het jaarlijks aantal gebruikers is daarmee 403 tot 805 patiënten.

Een andere manier om het aantal patiënten te bepalen, is door te kijken naar het aantal patiënten dat nu behandeld wordt met oraal glycopyrronium in de vorm van een apotheekbereiding. Het gaat daarbij alleen om de bereiding van 0,2mg/ml. De aanvrager geeft aan dat de hogere doseringen vooral worden gebruikt voor volwassenen. Daarbij geeft de aanvrager ook aan dat het niet te verwachten is dat het aantal gebruikers zal toenemen bij het beschikbaar komen van Sialanar®. In de GIP databank is het aantal huidige gebruikers terug te vinden maar daarbij gaat het wel om de gebruikers van alle apotheekbereidingen van glycopyrronium drank met verschillende doseringen. Hierdoor is niet na te gaan welke apotheekbereiding er wordt gebruikt. Uit de specificatie op basis van de verschillende leeftijdscategorieën en geslacht is ook het aantal gebruikers tussen de 3 en 18 jaar te schatten voor het jaar 2016. Op basis van die data wordt het aantal patiënten tussen de 3 en 18 in 2016 op 389 geschat.⁷ Dit is berekend met behulp van de 10-jaars categorieën van 0-4, 5-14 en 30% van de categorie 15-24 jarigen van zowel de mannen als de vrouwen bij elkaar op te tellen. Daarbij is de aanname gedaan dat het gebruik in de categorie 0-4 jarigen alleen 3 en 4 jarigen betreft. Daarnaast is er aangenomen dat alle kinderen tussen de 3 en 18 jaar de bereiding van 0,2mg/ml gebruiken. Verder wordt er door de aanvrager de aanname gedaan dat het totale aantal gebruikers jaarlijks met 25% stijgt. Deze schatting is gemaakt op basis van de stijging van het aantal gebruikers in de GIP databank.⁷ Dit betekent dat er in 2019 760 patiënten tussen de 3 en 18 jaar met glycopyrronium worden behandeld.

De aanvrager verwacht dat de kans op off-label gebruik nihil is. Dit vanwege de bijwerkingen die gepaard gaan met de behandeling en het feit dat glycopyrronium nu ook al zeer terughoudend wordt ingezet. Momenteel wordt glycopyrronium oraal wel gebruikt door volwassenen met ernstige sialorroe, maar in een hogere dosering. Hierdoor ligt volgens de aanvrager gebruik van Sialanar® door deze groep niet voor de hand. Dit omdat er al vergoede apotheekbereidingen beschikbaar zijn in een sterkte (tabletten 1 en 3 mg en drank van 1 mg/ml) die voor volwassen patiënten meer voor de hand ligt.

Tabel 1: Geschatte aantal kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen met ernstige sialorroe dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met glycopyrronium drank (Sialanar®)

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal levend geboren kinderen gemiddeld over periode van 2000 tot 2016	185.849		
Incidentie cerebrale parese (2 tot 2,5 op de 1.000 levend geboren kinderen)	419		
Prevalentie cerebrale parese tussen 3 en 18 jaar	6.285		
Kinderen met cerebrale parese met ernstige sialorroe (18%)	1.127		
Totaal aantal kinderen met ernstige sialorroe (kinderen met cerebrale parese 70% van totaal)	1.610		
Aantal kinderen die in een jaar een kuur glycopyrronium krijgen - lage schatting (25%)	403		
Aantal kinderen die in een jaar een kuur glycopyrronium krijgen- hoge schatting (50%)	805		
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor glycopyrronium drank in aanmerking komt obv incidentie cerebrale parese	403-805	403-805	403-805
Aantal kinderen behandeld met een kuur glycopyrronium	389		

in 2016 obv GIP data			
Jaarlijkse groei aantal gebruikers	25%		
Aantal kinderen dat jaarlijks een kuur glycopyrronium krijgen	760	950	1.188
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor glycopyrronium drank in aanmerking komt obv GIP data	760	950	1.188

2.2

Substitutie

De aanvrager geeft aan dat Sialanar® het gebruik van de apotheekbereiding van oraal glycopyrronium drank (mg/ml) binnen de leeftijdscategorie 3 tot 18 jarigen zal gaan substitueren. Het gaat daarbij uiteindelijk om een volledige substitutie.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

De apotheekkoopprijs voor een fles Sialanar® met 250 ml drank met 0,4 mg (400 µ) glycopyrronium bromide per ml is €373,54. Glycopyrronium heeft een doseringsschema gerelateerd aan het gewicht van het kind startend met ongeveer 12,8 mg/kg per dosis driemaal daags. Deze dosering wordt dan om de 7 dagen verhoogd volgens het schema in tabel 2. Dit schema is afkomstig uit de SmPC.⁸ De dosering wordt opgehoogd tot een evenwicht is bereikt tussen de werkzaamheid en bijwerkingen met een maximale individuele dosering van 64 microgram/kg of 6 ml driemaal daags als dat minder is. De bijwerkingen kunnen daarbij worden geminimaliseerd door het gebruik van de laagste werkzame dosis die nodig is om de symptomen onder controle te houden.

Tabel 2: Dosering Sialanar® op basis van gewicht

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

¹ verwijst naar µg/kg glycopyrronium

*Maximale individuele dosis in deze gewichtscategorie

Op basis van het gemiddelde lichaamsgewicht zoals gegeven in de Denekampschaal uit het Kinderformularium kan het gemiddelde lichaamsgewicht voor deze populatie worden berekend.⁹ Voor de categorie tussen de 3 tot 18 jaar is het gemiddelde gewicht 36,5 kg. Volgens de aanvrager is dit mogelijk een overschatting omdat bij de relatief zwaardere patiënten vanaf 10 jaar chirurgie de eerste behandeling is. Bij dit gemiddelde gewicht is de dosering Sialanar® tussen de 1,4 en 6 ml driemaal daags (gemiddeld 3,7 ml), waarbij moet worden vermeld dat de meeste patiënten niet met de hoogste dosering worden behandeld. Dit komt ook overeen met de aanbeveling in de SmPC waarin staat dat met de laagst mogelijke dosering moet worden behandeld.⁸ Voor de berekening wordt uitgegaan van de gemiddelde dosis, welke naar boven wordt afgerond op 4 ml driemaal daags (12 ml per dag). Met een fles van 250 ml betekent dit dat een verpakking Sialanar® voldoende is voor ongeveer 21 dagen (250 ml/12 ml per dag = 20,8 dagen).

In de SmPC wordt geen maximale behandelduur aangegeven.⁸ Uit de literatuur is bekend dat glycopyrroniumbromide over het algemeen gegeven wordt voor kortdurend gebruik (< 6 maanden) ter overbrugging naar een andere behandeling

(i.e. botulinetoxine injecties vanaf 4 jaar of chirurgie vanaf 10 jaar) of wanneer in de toekomst verbetering van het kwijlen wordt verwacht.³ Uit de GIP databank van het aantal DDD glycopyrronium drank 0,2 mg/ml komt een gemiddelde van 196 DDD's per patiënt naar voren. De DDD voor glycopyrronium bedraagt 3 mg.¹⁰ Uit de SmPC komt naar voren dat elke ml Sialanar® 0,4 mg glycopyrronium bromide bevat en een gemiddelde dagelijkse dosering van 12 ml bevat daarmee 4,8 mg (12 ml * 0,4 mg) glycopyrronium bromide. Dit komt overeen met 1,6 DDD per dag. Op basis van deze gegevens heeft de aanvrager berekend dat de gemiddelde behandelduur 123 dagen is (196 DDD/1,6 DDD per dag). Dit komt overeen met 17,5 weken. Deze behandelduur zal ook gebruikt worden als schatting voor de behandelduur met Sialanar®. Binnen de leeftijdscategorie tussen de 3 en 18 jaar is de totale vergoeding voor oraal glycopyrronium €162.092, wat op dezelfde manier berekend is als de patiëntenaantallen. Dit komt neer op gemiddeld €416,69 per gebruiker.⁷

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van glycopyrronium drank (Sialanar®) en oraal glycopyrronium bij symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen

	<i>glycopyrronium drank (Sialanar®)</i>	<i>oraal glycopyrronium</i>
Dagelijkse dosering (gemiddeld)	12ml	
Dagelijkse aanbevolen dosering (DDD*)		3 mg
Aantal DDD per dag	1,6	
Gemiddeld totaal aantal DDD (obv GIP data)		211
Gemiddelde behandelduur obv GIP data	123 dagen	
Inkoopkosten per fles van 250 ml (A.I.P.)	€373,54	
Aantal dagen met verpakking Sialanar®	20,8 dagen	
Aantal benodigde verpakkingen Sialanar®	6	
Gemiddelde kosten per gebruiker		€416,69
Totale kosten per jaar	€2.241,24	€416,69

* gebaseerd op de DDD van de WHO

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Binnen de potentiële patiëntenpopulatie zal gemiddeld 25% tot 50% van de patiënten een kuur glycopyrronium krijgen
- Op basis van GIP data wordt het huidige aantal gebruikers geschat op 389 en het aantal gebruikers zal jaarlijks met 25% stijgen
- Het aantal potentiële gebruikers ligt in 2020 tussen de 403 (laagste schatting patiëntenaantallen) en 1.188 (hoogste schatting patiëntenaantallen)
- Sialanar® zal de apotheekbereiding van oraal glycopyrronium die geschikt is voor kinderen tussen de 3 en 18 jaar volledig vervangen
- Het gemiddelde gewicht van een kind dat met Sialanar wordt behandeld is 36,5 kg en die zal per dag 12 ml Sialanar® krijgen
- De gemiddelde behandelduur met Sialanar® is 123 dagen of 17,5 weken waardoor er 6 verpakkingen per behandeling nodig zijn
- De gemiddelde kosten van de apotheekbereiding, berekent op basis van de GIP data, bedraagt €416,69 per kuur

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer glycopyrronium drank aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van glycopyrronium drank (Sialanar®) aan het behandelarsenaal voor symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen

Jaar	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar Sialanar®	Totale kosten/jaar apotheekbereiding oraal glycopyrronium	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
Jaar 1	403	€ 903.220	€ 167.926	€ 735.294
	760	€ 1.703.342	€ 316.684	€ 1.386.658
Jaar 2	403	€ 903.220	€ 167.926	€ 735.294
	950	€ 2.129.178	€ 395.856	€ 1.733.323
Jaar 3	403	€ 903.220	€ 167.926	€ 735.294
	1.188	€ 2.662.593	€ 495.028	€ 2.167.565

4 Conclusie

Rekening houdend met de schatting van de patiëntenaantallen, de geschatte dosering, behandelduur en de totale kosten van de apotheekbereiding zal opname op lijst 1B van het GVS van glycopyrronium drank (Sialanar®) bij symptomatische behandeling van ernstige sialorroe bij kinderen en jongeren van 3 jaar en ouder met chronische neurologische aandoeningen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €0,7 miljoen en de €2,2 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld zal worden met Sialanar® en de totale kosten van de huidige apotheekbereiding.

5 Referenties

1. European Public Assessment Report glycopyrronium drank (Sialanar). EMA/London 21 juli 2016.
2. Erasmus CE, van Hulst K, Jongerius PH et al. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr.* 2012 Mar;171(3):409-14.
3. Delsing CP, Erasmus C, van den Hoogen F; et al. De behandeling van kwijlen bij kinderen; *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014;158: a7695.
4. CBS Statline (Geraadpleegd mei 2018); <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?ts=1526480854252>
5. Reid SM, McCutcheon J, Johnson H. Prevalence and predictors of drooling in 7- to 14-year-old children with cerebral palsy: a population study. *Dev Med Child Neurol.* 2012.
6. Parkes J, Hill N, Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol.* 2010 Dec;52(12):1113-9.
7. Zorginstituut Nederland; Gipdatabank.nl; geraadpleegd via www.gipdatabank.nl in mei 2018.
8. Samenvatting van de Productkenmerken glycopyrronium drank (Sialanar). EMA/London 15 september 2016.
9. <https://www.kinderformularium.nl/denekamp-schaal>.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway; ATC/DDD index 2018; https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
11. Z-index via medicijnkosten.nl geraadpleegd in mei 2018