

IQWiG-Berichte – Nr. 640

Glycopyrroniumbromid (Sialorrhö) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-22
Version: 1.0
Stand: 27.06.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Glycopyrroniumbromid (Sialorrhö) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.03.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-22

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Armin Steffen, Universität zu Lübeck, Klinik für HNO-Heilkunde, Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Christiane Balg
- Elena Bardach
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Glycopyrrolat, Sialorrhoe, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords: Glycopyrrolate, Sialorrhea, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	8
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	9
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	9
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	9
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	10
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	10
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	10
2.7.2.3.2 Studienpool	12
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	13
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	13
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	13
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	13
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	13
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	13

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	15
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	15
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	15
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	15
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	15
3	Kosten der Therapie	16
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	18
3.2.1	Behandlungsdauer	19
3.2.2	Verbrauch	19
3.2.3	Kosten.....	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6	Versorgungsanteile	21
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	21
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	22
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
5	Literatur	28
	Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studien Zeller 2012a und Mier 2000.....	30

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid	3
Tabelle 3: Glycopyrroniumbromid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid	5
Tabelle 5: Glycopyrroniumbromid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Glycopyrroniumbromid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	24
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo	30
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo	32
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo	34
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo	35
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo	37
Tabelle 14: Häufige UEs (SOC, PT) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Zeller 2012a)	38
Tabelle 15: SUEs (PT) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Zeller 2012a)	40
Tabelle 16: Abbrüche wegen UEs (PT) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Zeller 2012a)	40
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Mier 2000)	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mTDS	Modified Teacher's Drooling Scale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Glycopyrroniumbromid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Glycopyrroniumbromid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Best supportive Care (BSC) ^b

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur Behandlung der schweren Sialorrhö bzw. der Hypersalivation bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden.
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen 3 Studien vor: 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (Zeller 2012a und Mier 2000), die Glycopyrroniumbromid mit

Placebo vergleichen, und 1 einarmige Studie (Zeller 2012b). In keiner der 3 Studien ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) umgesetzt, obwohl Therapieoptionen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie beispielsweise die funktionelle Dysphagietherapie, existieren. Die vom pU vorgelegten Studien sind daher zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Aus den vom pU vorgelegten Daten ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid.

Tabelle 3: Glycopyrroniumbromid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Best supportive Care (BSC) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur Behandlung der schweren Sialorrhö bzw. der Hypersalivation bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Best supportive Care (BSC) ^b

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur Behandlung der schweren Sialorrhö bzw. der Hypersalivation bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden.
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Glycopyrroniumbromid (Stand zum 15.03.2018)
- bibliografische Recherche zu Glycopyrroniumbromid (letzte Suche am 15.01.2018)
- Suche in Studienregistern zu Glycopyrroniumbromid (letzte Suche am 22.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Glycopyrroniumbromid (letzte Suche am 12.04.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU legt zur Ableitung eines Zusatznutzens die 3 Studien Zeller 2012a [3], Mier 2000 [4] und Zeller 2012b [5] vor. Zeller 2012a und Mier 2000 sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zum Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo. Bei der Studie Zeller 2012b handelt es sich um eine 1-armige Studie zu Glycopyrroniumbromid. Der pU verweist auf die Zulassung von Glycopyrroniumbromid im Rahmen der Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA), welche die ausschließliche Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur ermögliche. Keine dieser 3 Studien ist zur Ableitung eines Zusatznutzens für Glycopyrroniumbromid geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Zeller 2012a und Mier 2000

Zeller 2012a [3] ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo. In diese Studie wurden 38 Patientinnen und Patienten¹ im Alter von 3 bis 23 Jahren mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung (u. a. Zerebralparese, geistige Retardierung) eingeschlossen. Nach einer 8-tägigen Auswaschphase zuvor eingenommener cholinerg und anticholinerg Wirkstoffe wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den Studienarmen Glycopyrroniumbromid oder Placebo zugeteilt. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Titrationsphase zur Dosisoptimierung von Glycopyrroniumbromid sowie weitere 4 Wochen als Erhaltungsphase.

Mier 2000 [4] ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, Cross-over-Studie. In diese wurden 39 Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 19 Jahren mit Sialorrhö und einer neurologischen Erkrankung eingeschlossen. Nach 1 Woche Beobachtung ohne Medikation wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Glycopyrroniumbromid oder Placebo zugeteilt. Nach 8 Wochen Therapie fand eine 1-wöchige Auswaschphase und eine weitere 1-wöchige Beobachtungsphase statt. Danach erhielten die Patientinnen und Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, für 8 Wochen Glycopyrroniumbromid. Die Patientinnen und Patienten mit vorheriger Glycopyrroniumbromid-Gabe erhielten für 8 Wochen Placebo.

Für beide Studien liegen keine Angaben dazu vor, dass die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eine begleitende Therapie zur Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. In der Publikation zur Studie Zeller 2012a findet sich vielmehr die Angabe, dass die pflegenden Personen ermutigt wurden, speziell die Patientinnen und Patienten des Placeboarms mindestens bis zum Ende der 4-wöchigen Titrationsphase in der Studie zu halten, da in diesem Studienarm ein fortsetzendes Speicheln der Patientinnen und Patienten zu erwarten war [3].

¹ Aufgrund einer Protokollanpassung gingen in die Wirksamkeitsanalysen ausschließlich die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen < 18 Jahren ein (36 Patientinnen und Patienten). Für die Auswertung der Nebenwirkungen wurden die Daten der 2 Patientinnen und Patienten > 18 Jahre (jeweils 1 Patientin oder 1 Patient pro Studienarm) mitberücksichtigt.

Derzeit sind in Deutschland keine Arzneimittel zur Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Allerdings bestehen verschiedene nicht medikamentöse Therapieoptionen (wie beispielsweise eine funktionelle Dysphagie-therapie), die im Sinne der vom G-BA festgelegten BSC patientenindividuell eingesetzt werden können, um die Symptome der Sialorrhö zu behandeln [6]. Eine Untersuchung des Speichels bei Kindern mit Zerebralparese oder anderen Erkrankungen zeigte eine Verbesserung durch Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie [7]. Der pU selbst führt in seinen Kostenberechnungen in Modul 3 A mögliche nicht medikamentöse Therapien wie die Logopädie und Ergotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie auf [8]. Diese Therapiemöglichkeiten können in einer Studie entweder als Vergleichstherapie oder auch als Sockeltherapie aller Studienarme eingesetzt werden. Ein Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo ist aufgrund der bestehenden individuellen Therapiemöglichkeiten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Beide Studien (Zeller 2012a und Mier 2000) werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für beide Studien annimmt, dass eine individuell optimierte Therapie der Sialorrhö erfolgte, ohne jedoch seine Vermutung mit konkreten Angaben aus den Publikationen der Studien zu stützen. Die Charakteristika und wesentlichen Ergebnisse der Studien sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

Zeller 2012b

Zeller 2012b [5] ist eine 1-armige, offene Studie, die von 2007 bis 2008 an 28 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Es wurden 137 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer Sialorrhö (≥ 5 auf dem Modified Teacher's Drooling Scale [mTDS]) und neurologischer Erkrankung (u. a. Zerebralparese, geistige Retardierung) eingeschlossen und 24 Wochen mit Glycopyrroniumbromid behandelt. Aufgrund des 1-armigen Studiendesigns ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Die Studie wird abweichend von der Einschätzung des pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen

Erkrankungen keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Glycopyrroniumbromid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Best supportive Care (BSC) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur Behandlung der schweren Sialorrhö bzw. der Hypersalivation bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich mit BSC beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC. Darunter versteht der pU in Übereinstimmung mit dem G-BA eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU folgt mit der Benennung von BSC der Festlegung des G-BA. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten gemäß den Hinweisen des G-BA auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie erwogen werden. Die vorliegende Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist, den Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid in der symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nachzuweisen und zu quantifizieren.

Die Fragestellung und die vom pU genannten Einschlusskriterien sind dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet festzustellen.

Der pU nimmt keine Einschränkung des Studientyps vor und schließt die bestverfügbare Evidenz in seine Bewertung ein. Er verweist dazu auf die Zulassung von Glycopyrroniumbromid im Rahmen der PUMA, wodurch die ausschließliche Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Zulassung ermöglicht sei. Nach Angaben des pU wird die Auffassung vertreten, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, weitere verblindete Studien oder Dosisfindungsstudien zu 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 werde

die Auffassung vertreten, dass ausreichende Wirksamkeits- / Sicherheitsdaten aus den Studien Zeller 2012a und Zeller 2012b sowie der Studie Mier 2000 für die pädiatrische Verwendung von Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der Sialorrhö vorlägen. Auch seien umfangreiche klinische Erfahrungen mit systematischer Exposition bei Kindern für die derzeit zugelassenen Indikationen vorhanden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die vom pU eingeschlossenen Studien jeweils geprüft, ob diese geeignet sind, die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Der pU gibt an, dass er keine eigenen Studien mit Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen durchgeführt hat. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU im vorliegenden Anwendungsgebiet unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Bei der Dokumentation der Suchstrategien der bibliografischen Recherche in MEDLINE und Embase ergaben sich mehrere Mängel (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang 4-A1, Zeile 2: nicht plausible Trefferzahlen, sowie Zeile 26: fehlende Verknüpfung mit vorhergehender Zeile). Es fehlt in allen Suchstrategien der zentrale Suchbegriff „glycopyrrolate“. Es ist aber aufgrund der Trefferzahlen anzunehmen, dass der pU diesen aus Versehen in der Dokumentation der Suchstrategie nachträglich automatisiert durch die Abkürzung GPe ersetzt hat. Weiter sind für CENTRAL nur die Gesamttrefferzahlen dokumentiert und nicht die Treffer für die einzelnen Suchzeilen (z. B. CENTRAL-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang 4-A1, Zeile 1). Es ist zudem unklar, welche Oberfläche für die Suche in Embase verwendet wurde. Der pU gibt an, auf embase.com gesucht zu haben, die dokumentierte Strategie dagegen enthält weitestgehend Suchbefehle spezifisch für die Suchoberfläche Ovid. Es existieren aber nicht alle dokumentierten Feldkürzel bei der Suchoberfläche in Ovid (z. B. Embase-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang 4-A1, Zeile 2, Feldkürzel „id“). Dies sind alles Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Bei der Beschreibung des pU der Ergebnisse der bibliografischen Recherche ergaben sich zudem Inkonsistenzen bei den Trefferzahlen, z. B. bei den Gesamttrefferzahlen im Flowchart und im Fließtext. Auch die Zahl der im Volltext ausgeschlossenen Referenzen stimmt nicht in den einzelnen Abschnitten überein.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in den Studienregistern jeweils Limitierungen nach Studien zu Kindern bzw. Jugendlichen vorgenommen, die die Suchoberflächen vorgeben. Grundsätzlich ist die Einschätzung, dass die gewählte Form der Limitierungen zurückhaltend zu verwenden sind, insbesondere in Bezug auf das ICTRP Search Portal. Hier beschreibt der Anbieter selbst die Einschränkungen des Filters zu „Clinical Trials in Children“ und weist auf die Möglichkeit hin, dass relevante Studien nicht erfasst werden könnten [9].

Weiterhin ist die Suche des pU in PharmNet.BUND nicht nachvollziehbar, da eine Dokumentation der durchsuchten Felder fehlt.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde keine relevante Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt die beiden placebokontrollierten RCTs Zeller 2012a und Mier 2000 [3,4] in seine Bewertung ein. Zusätzlich zieht der pU unterstützend die Ergebnisse der 1-armigen Studie Zeller 2012b [5] heran.

Die 3 Studien sind zur Ableitung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Begründung ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Die Charakteristika und wesentlichen Ergebnisse der beiden RCTs Zeller 2012a und Mier 2000 sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die in den 3 Studien Zeller 2012 a, Mier 2000 und Zeller 2012b eingesetzten Glycopyrroniumbromid-Dosierungen von den in der Fachinformation von Glycopyrroniumbromid (Sialanar) angegebenen Dosierungen unterscheiden. Grund hierfür ist, dass in den Studien Zeller 2012a und Zeller 2012b als Testprodukt das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Cuvposa (Glycopyrroniumbromid zur oralen Einnahme, 1 mg/5 ml) verwendet wurde. Der pU hat daher die Cross-over-Studie PRO/GLY/001 mit 66 gesunden Erwachsenen durchgeführt, um die Bioverfügbarkeit von Glycopyrroniumbromid in den Handelsmarken Sialanar und Cuvposa zu vergleichen.

Der pU stellt fest, dass die Absorption von Glycopyrroniumbromid innerhalb und zwischen den Probanden sehr variabel war. Die Bioverfügbarkeit von Glycopyrroniumbromid aus Sialanar war nach Angaben des pU etwa 25 % höher und die maximale Plasmakonzentration um etwa 22 % höher als die aus Cuvposa. Der pU weist daher darauf hin, dass basierend auf dem in dieser Studie gemessenen und erwarteten Unterschied in der Bioverfügbarkeit ein Populations-Pharmakokinetik-Modell entwickelt wurde, welches in einer um 20 % geringeren

Glycopyrroniumbromid-Dosis von Sialanar im Vergleich zu Cuvposa resultierte. Zudem bildete es nach Angaben des pU 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.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Charakteristika und wesentlichen Ergebnisse der Studien Zeller 2012a und Mier 2000, in denen Glycopyrroniumbromid mit Placebo verglichen wird, sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Es liegen keine geeigneten weiteren Untersuchungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU fasst in diesem Abschnitt die Charakteristika und Ergebnisse der Studien Zeller 2012a, Mier 2000 und Zeller 2012b zusammen. Er bezeichnet dabei die Studie Zeller 2012a als zentrale Studie und weist darauf hin, dass die Ergebnisse von Mier 2000 im Einklang mit den Ergebnissen von Zeller 2012a stehen. Dabei geht er insbesondere auf die dosisabhängige Verbesserung des mTDS in beiden Studien ein. Er gibt außerdem an, dass die beiden RCTs von der offenen 24-wöchigen Studie Zeller 2012b unterstützt werden.

Des Weiteren führt der pU aus, dass mit dem Studiendesign, der Analyse und Berichterstattung der Studie Zeller 2012a und insbesondere der Studie Mier 2000 eine Reihe von Unsicherheiten verbunden sind, die sich auf das Studiendesign, die Verblindung, die Anreicherung der Studienpopulation, die Analysepopulation, die Imputationsmethode für fehlende Daten, die Berichterstattung der Ergebnisse nach Altersgruppen sowie andere Aspekte beziehen.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU verweist auf die 3 Studien Zeller 2012a, Mier 2000 und Zeller 2012b und beschreibt die aus seiner Sicht nachgewiesene Wirksamkeit und das gut dokumentierte Sicherheitsprofil. Neben den vom pU für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien sei dies durch die Evidenz aus der klinischen Praxis der letzten 10 Jahre in Großbritannien gezeigt worden. Weitere Daten oder Referenzen legt der pU hierzu jedoch nicht vor.

Insgesamt legt der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid vor. Die Aussagen, die im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die für die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeigneten Daten der Studien Zeller 2012a, Mier 2000 und Zeller 2012b.

Auf Basis der vorgelegten Daten leitet der pU für die symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid gegenüber BSC ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Eine Erläuterung ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU macht in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) keine Angaben. Er zieht jedoch die 1-armige Studie Zeller 2012b [5] unterstützend zu den beiden placebokontrollierten Studien Zeller 2012a und Mier 2000 für die Nutzenbewertung heran. Das Studiendesign ermöglicht keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher wird der Vorgehensweise des pU nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.3).

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

Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.3) erneut an, dass PUMA eine ausschließliche Verwendung von bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Zulassung ermöglichte. Eine Begründung, warum valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können, liefert der pU nicht.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) Komplikationen der Sialorrhö und deren möglichen Einfluss auf die Lebensqualität. Er gibt Informationen zu Instrumenten und Methoden, die nach seinen Angaben zur Messung des Speichelflusses und zur Beurteilung der der Häufigkeit und Schwere des Speicheln eingesetzt werden.

Da der pU für die Ableitung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid keine relevanten Studien vorlegt, werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Sialorrhö stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Glycopyrroniumbromid ist gemäß dem Anwendungsgebiet der Fachinformation zur „symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen“ [10] angezeigt.

Zur Herleitung der Zielpopulation betrachtet der pU ausschließlich die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für eine schwere Sialorrhö.

Die Zielpopulation weist gemäß der Gegenanzeigen der Fachinformation weitere Merkmale auf. Diese adressiert der pU im Abschnitt Versorgungsanteile (siehe Abschnitt 3.2.6).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf an effektiven, zugelassenen Therapien mit einem guten Sicherheitsprofil und nachgewiesener Wirksamkeit in der Indikation Sialorrhö bei Kindern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten:

1) Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahren

Als Ausgangswert seiner Berechnung ermittelt der pU die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren im Jahr 2018 in Deutschland. Er entnimmt diese aus den Ergebnissen der 13. Bevölkerungsvorausberechnung 2015 (Variante 2, G1-L1-W2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) des Statistischen Bundesamtes [11]. Für das Jahr 2018 ergeben sich 10 743 000 Kinder und Jugendliche in dieser Altersgruppe.

2) Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit Zerebralparese

Im nächsten Schritt ermittelt der pU die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Zerebralparese. Dazu zieht er eine Metaanalyse von Oskoui et al. aus dem Jahr 2013 heran [12]. Die Metaanalyse umfasst 19 internationale Studien, die Geburtenjahrgänge ab Mitte der 1980er-Jahre untersuchten. Studien aus Deutschland sind nicht eingeschlossen. Einen gepoolten Anteil von 2,11 Kindern mit Zerebralparese pro 1000 Lebendgeburten (95 %-KI: [1,98;2,25]) überträgt der pU auf die im Schritt 1) ermittelte Anzahl an Kindern und

Jugendlichen. Er berechnet somit 22 668 (21 271 bis 24 172) Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit Zerebralparese.

3) Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit Zerebralparese und schwerer Sialorrhö

Den Anteil der schweren Sialorrhö entnimmt der pU aus der Publikation Reid et al. 2012 [13]. Diese berichtet über eine Umfrage bei Eltern von Kindern mit Zerebralparese in einem Bundesstaat Australiens. Es wurden 385 Familien mit Kindern im Alter von 7 bis 14 Jahren eingeschlossen.

Die Umfrage erforderte unter anderem eine Einschätzung der Eltern sowohl zum Schweregrad als auch zur Häufigkeit der Sialorrhö ihrer Kinder ab dem 4. Lebensjahr [13]. Dabei wurden 2 Fragen aus einem Befragungsinstrument Drooling Impact Scale herausgegriffen [14]. Anschließend wurde eine Einstufung des Speichelns in mild, moderat oder schwer vorgenommen [13]. 15 % der Eltern schätzten die Sialorrhö als schwer ein.

Der pU schätzt somit eine Anzahl von 3400 (3191 bis 3626) Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit Zerebralparese und schwerer Sialorrhö.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,38 % ermittelt der pU 2937 (2756 bis 3132) Kinder und Jugendliche von 3 bis < 18 Jahren in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU betrachtet bei der Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für eine schwere Sialorrhö. Er führt weiter aus, dass gemäß Expertenmeinung 70 bis 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese aufweisen. Er liefert für diese Anteile keine Quellen mit, sodass eine Abschätzung der Kinder und Jugendlichen mit Sialorrhö, die eine andere neurologische Grunderkrankung haben, nicht möglich ist. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da laut Fachinformation die neurologischen Erkrankungen nicht auf Zerebralparese eingeschränkt sind [10].

Die Herleitung der Zielpopulation ist bezogen auf die Population mit Zerebralparese rechnerisch nachvollziehbar. Aus den herangezogenen Quellen zur Ermittlung der Anteile resultiert jedoch Unsicherheit, die im Folgenden näher ausgeführt wird:

Zu Schritt 2)

Der ermittelte Anteil aus der Metaanalyse bezieht sich auf Lebendgeburten (2,11 pro 1000 Lebendgeburten). Der pU überträgt diesen Anteil jedoch auf die lebenden Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen 3 bis < 18 Jahren im Jahr 2018.

Des Weiteren ist in der herangezogenen Metaanalyse keine deutsche Studie enthalten. Es liegt zudem bedeutsame Heterogenität vor (I^2 89,5 %, p-Wert für Cochrans Q $p < 0,001$).

Der pU führt im Dossier weitere Quellen auf, die er jedoch nicht für seine Berechnungen heranzieht. Die aktuellste Publikation aus dem Jahr 2015, die auf Daten von 20 europäischen Registern mit Geburtenjahrgängen ab 1980 basiert, berichtet von einem Anteil von 1,77 Kindern mit Zerebralparese pro 1000 Lebendgeburten (99 %-KI: [1,57;1,99]) [15]. Deutsche Register sind jedoch hier ebenfalls nicht enthalten.

Insgesamt ist der Anteil mit Unsicherheit versehen.

Zu Schritt 3)

Der Anteil der schweren Sialorrhö ist unsicher. Es existieren unterschiedliche Erhebungsmethoden sowie unterschiedliche Einstufungen zum Schweregrad.

So liefert der pU weitere Quellen mit Anteilen zur schweren Sialorrhö bei Zerebralparese mit, deren Erhebungsmethode sich von seiner herangezogenen Quelle unterscheidet. Z. B. berichtet Parkes et al. von einem Anteil von 22 % mit exzessivem Speicheln [16]. Die Einschätzung erfolgte mit einer Wahlmöglichkeit zwischen „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ eines exzessiven Speichelns in einer Patientenpopulation mit Zerebralparese in Nordirland.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet keine wesentlichen Änderungen zur Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen ist BSC.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU schätzt die durchschnittliche Behandlungsdauer der oralen Gabe von Glycopyrroniumbromid auf 183 Tage (6 Monate). Die Schätzung kann auf Basis der Angaben nicht nachvollzogen werden. Der pU gibt eine Spanne an, indem er 10 % abzieht beziehungsweise aufschlägt. Somit resultiert laut pU eine Behandlungsdauer von 164 bis 201 Tagen.

Der Fachinformation sind folgende Hinweise zur Behandlungsdauer zu entnehmen:

„Da keine Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen, wird empfohlen, Sialanar [Glycopyrroniumbromid] mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).“ [10]

In Abschnitt 4.4. finden sich folgende Ausführungen:

„Für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen liegen keine publizierten Daten zur Sicherheit vor. Angesichts der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und der Unsicherheit bezüglich des möglichen Risikos der Karzinogenität sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Wenn eine dauerhafte Behandlung erforderlich ist (z. B. in einer palliativen Situation) oder die Behandlung mit Unterbrechungen wiederholt wird (z. B. in einer nicht-palliativen Situation zur Behandlung einer chronischen Erkrankung), sollten Nutzen und Risiken sorgfältig von Fall zu Fall gegeneinander abgewogen werden. Darüber hinaus ist die Behandlung engmaschig zu überwachen.“ [10]

Bei Zugrundelegung einer Behandlungsdauer von nicht mehr als 24 Wochen, auf Grundlage der Angabe in der Fachinformation zu fehlenden Daten für eine längere Behandlung, ergibt sich eine maximale Behandlungsdauer von 168 Tagen.

3.2.2 Verbrauch

Die Dosierung von Glycopyrroniumbromid richtet sich laut Fachinformation nach dem Gewicht des Kindes [10]. Der Fachinformation ist eine Dosierungstabelle zur Dosistitration zu entnehmen. Dabei sollte die Dosistitration „fortgesetzt werden, bis sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen die Waage halten. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 64 Mikrogramm/kg Körpergewicht Glycopyrronium oder 6 ml (1,9 mg Glycopyrronium, entsprechend 2,4 mg Glycopyrroniumbromid) dreimal täglich erfolgen, wobei die kleinere Dosis maßgeblich ist. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen beurteilen zu können, bis eine akzeptable Erhaltungsdosis gefunden wurde.“ [10]

Der pU bestimmt eine Durchschnittsdosis mithilfe mehrerer Rechenschritte. Dabei berücksichtigt er alters- und geschlechtsspezifische Körpergewichte bei Kindern mit Zerebralparese [17]. Diese gewichtet der pU sowohl nach dem Geschlecht als auch nach dem Schweregrad der Erkrankung. Anschließend bildet er nach eigenen Angaben mithilfe von 2 Studien [3,4] und der Dosierungstabelle der Fachinformation zunächst eine Gesamtdosis je Altersgruppe und darüber hinaus eine Durchschnittsdosis von 3,96 ml pro Gabe über alle Altersgruppen hinweg.

Der pU nimmt eine 3-malige Gabe der Durchschnittsdosis pro Tag an und errechnet einen Verbrauch für die von ihm ermittelte Behandlungsdauer (164 bis 201 Tage). Er berechnet einen Verbrauch von 8 bis 10 Flaschen zu je 250 ml einschließlich Verwurf.

Die vom pU beschriebenen Berechnungen lassen sich nicht bis ins Detail nachvollziehen. Dies betrifft insbesondere die Ermittlung der Gesamtdosis pro Altersgruppe. Detaillierte Berechnungen liefert der pU nicht mit.

Als alternative Berechnung können die Mediangewichte der 3- sowie der 17-Jährigen der „Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)“ des Robert Koch-Instituts entnommen werden [18]. Diese fallen für die 3-Jährigen in die unterste (13 bis 17 kg) beziehungsweise für die 17-Jährigen in die oberste (≥ 48 kg) Gewichtskategorie der Dosierungstabelle in der Fachinformation. Anschließend wird die minimale Einzeldosis (0,6 ml) der Dosisstufe 1 für die unterste Gewichtskategorie beziehungsweise maximale Einzeldosis (6 ml) der Dosisstufe 5 für die oberste Gewichtskategorie zugrunde gelegt und somit eine Spanne ermittelt. Folgt man der 3-mal täglichen Gabe, jedoch mit einer maximalen Behandlungsdauer von 168 Tagen entsprechend der Fachinformation, ergibt sich ein Verbrauch einschließlich Verwurf und unter Berücksichtigung der Haltbarkeit nach Anbruch von 3 bis 13 Flaschen.

Darüber hinaus können sich weitere Abweichungen zum Verbrauch ergeben, da laut Fachinformation unter anderem empfohlen wird, Glycopyrroniumbromid mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden [10].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Glycopyrroniumbromid geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.04.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind [10].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Glycopyrroniumbromid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 4764,97 bis 5956,21 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebene Spanne zu den Jahrestherapiekosten ist nicht bis ins Detail nachvollziehbar. Legt man eine maximale Behandlungsdauer von 168 Tage und jeweils Spannen zum Körpergewicht und zur Dosierung zugrunde, können sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. Darüber hinaus können sich weitere Abweichungen ergeben, da laut Fachinformation unter anderem empfohlen wird, Glycopyrroniumbromid mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden [10].

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für BSC ermittelt der pU in Höhe von 997,08 bis 2867,42 €. Sie beinhalten Kosten für Stimm-, Sprech- und Sprachtherapien sowie sensomotorisch-perzeptive Behandlungen sowie neuropädiatrische Untersuchungen. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass 50 % der GKV-Zielpopulation medikamentös behandelt wird. Davon wiederum erhalte ca. 30 % Glycopyrroniumbromid im 1. Jahr nach Markteinführung. Dieser Anteil könne sich in den folgenden Jahren auf 50 % erhöhen. Des Weiteren erwartet der pU eine Reduzierung des Versorgungsanteils aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen um 11,52 %.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU betrachtet bei der Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für eine schwere Sialorrhö. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da laut Fachinformation die neurologischen Erkrankungen nicht auf Zerebralparese eingeschränkt sind [10].

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die ausschließlich auf der Patientenpopulation mit Zerebralparese basiert, ist mit Unsicherheit verbunden.

Die vom pU beschriebenen Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten von Glycopyrroniumbromid lassen sich nicht bis ins Detail nachvollziehen. Legt man eine maximale Behandlungsdauer von 168 Tage und jeweils Spannen zum Körpergewicht und zur Dosierung zugrunde, können sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. Darüber hinaus können sich weitere Abweichungen ergeben, da laut Fachinformation unter anderem empfohlen wird, Glycopyrroniumbromid mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden [10].

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Glycopyrroniumbromid ist zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Glycopyrroniumbromid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
symptomatische Behandlung der schweren Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen	Best supportive Care (BSC) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zur Behandlung der schweren Sialorrhö bzw. der Hypersalivation bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Glycopyrroniumbromid	Kinder und Jugendliche von 3 bis < 18 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen und schwere Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss)	2937 (2756 bis 3132)	Der pU betrachtet bei der Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für eine schwere Sialorrhö. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da laut Fachinformation die neurologischen Erkrankungen nicht auf Zerebralparese eingeschränkt sind [10]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die ausschließlich auf der Patientenpopulation mit Zerebralparese basiert, ist mit Unsicherheit verbunden.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Glycopyrroniumbromid	Kinder und Jugendliche von 3 bis < 18 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen und schwere Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss)	4764,97 bis 5956,21	Die vom pU beschriebenen Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten lassen sich nicht bis ins Detail nachvollziehen. Legt man eine maximale Behandlungsdauer von 168 Tage und jeweils Spannen zum Körpergewicht und zur Dosierung zugrunde, können sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen. Darüber hinaus können sich weitere Abweichungen ergeben, da laut Fachinformation unter anderem empfohlen wird, Glycopyrroniumbromid mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden [10].
Best supportive Care		997,08 bis 2867,42	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Sialanar® entnommen.“

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

Das Dosierungsschema für Sialanar® richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 µg Glycopyrronium / kg Körpergewicht pro Dosis (entsprechend 16 µg GP / kg pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden, gefolgt von einer Steigerung der Dosis

alle 7 Tage. Die Dosistitration sollte in Absprache mit der Pflegeperson durchgeführt werden, bis sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen in einem angemessenen Verhältnis befinden. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 64 µg Glycopyrronium / kg Körpergewicht oder 6 ml (entsprechend 1,9 mg Glycopyrronium bzw. 2,4 mg GP) dreimal täglich erfolgen.

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

Sialanar® ist mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden.

Die Anwendung von Sialanar® wird bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen.

Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist eine Reduktion der Dosis um 30 % erforderlich.

Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung führt zu einer deutlich reduzierten systemischen Exposition gegenüber dem Arzneimittel. Die Gabe sollte spätestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder in gleichbleibenden Zeitabständen zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Fettreiche Nahrungsmittel sollten vermieden werden.

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

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung im Zusammenhang mit Erkrankungen der folgenden Bereiche:

- *Herz*
- *Gastrointestinaltrakt*
- *Zähne*
- *Atemwege*
- *zentrales Nervensystem*
- *Wachstums- und Entwicklungsstörungen*

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil*
- *Schwangerschaft und Stillzeit*
- *Glaukom*
- *Harnverhalt*
- *Schwere Nierenfunktionsstörung einschließlich dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz*
- *Darmverschluss, Colitis ulcerosa, paralytischer Darmverschluss, Pylorusstenose oder Myasthenia gravis in der Vorgeschichte*
- *Gleichzeitige Behandlung mit:*
 - o Kaliumchlorid*
 - o Anticholinergika*

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit:

- *Spasmolytika*
- *Topiramat*
- *Sedierende Antihistaminika*
- *Neuroleptika/Antipsychotika*

- *Skelettmuskelrelaxanzien*
- *Trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-Inhibitoren*
- *Opioide*
- *Kortikosteroide*

Der EPAR zu Sialanar® enthält keinen Anhang IV.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält Details zu den vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
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. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(12): 1214-1218.
5. Zeller RS, Davidson J, Lee HM, Cavanaugh PF. 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.
6. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie. S2K-Leitlinie Hypersalivation: AWMF-Register Nr. 017/075 [online]. 01.2013 [Zugriff: 19.12.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0751_S2k_Hypersalivation_2013-02.pdf.
7. Montgomery J, McCusker S, Lang K, Grosse S, Mace A, Lumley R et al. Managing children with sialorrhoea (drooling): experience from the first 301 children in our saliva control clinic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 85: 33-39.
8. Proveca. Glycopyrroniumbromid (Sialanar): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/357/>].
9. World Health Organization. Clinical trials in children [online]. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.who.int/ictrp/child/search/en/>.
10. Proveca. Sialanar 320 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 04.04.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 18.04.2018]. URL:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
12. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(6): 509-519.
13. Reid SM, McCutcheon J, Reddihough DS, 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; 54(11): 1032-1036.
14. Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol* 2009; 52(2): e23-e28.
15. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol* 2015; 58(1): 85-92.
16. Parkes J, Hill N, Platt MJ, Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52(12): 1113-1119.
17. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics* 2011; 128(2): e299-e307.
18. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013.
19. Center for Drug Evaluation and Research. Glycopyrrolate oral solution; application number: 022571Orig1s000; medical review(s) [online]. 25.07.2010 [Zugriff: 19.02.2018]. URL:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022571Orig1s000MedR.pdf.
20. Center for Drug Evaluation and Research. Glycopyrrolate oral solution 1 mg/5 mL; application number: 022571Orig1s000; statistical review(s) [online]. 28.07.2010 [Zugriff: 07.06.2018]. URL:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022571Orig1s000StatR.pdf.
21. European Medicine Agency. Sialanar: European public assessment report [online]. 21.07.2016 [Zugriff: 19.12.2017]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003883/WC500213312.pdf.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studien Zeller 2012a und Mier 2000

Als Quellen wurden neben den Publikationen auch öffentliche Dokumente der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) genutzt [3,4,19-21].

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Zeller 2012a	RCT, doppelblind ^b , parallel	Kinder im Alter von 3–16 ^c Jahren mit einem Gewicht ≥ 12,2 kg, einer chronischen neurologischen Erkrankung und Sialorrhö ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glycopyrroniumbromid: (N = 20) ▪ Placebo (N = 18) 	Screening: 3 Wochen (inklusive 8 Tage Auswaschphase ^e) Behandlung: 8 Wochen (4 Wochen Titrationsphase + 4 Wochen Erhaltungsphase) Beobachtung: k. A.	10 Studienzentren in den USA November 2002 bis April 2007	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Speicheln (mTDS Responder) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Speicheln (mTDS Veränderung) ▪ UEs
Mier 2000	RCT, doppelblind, Cross-over	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren ^f mit neurologischen Entwicklungsstörungen und schwerer Sialorrhö	Glycopyrroniumbromid / Placebo (N = 39) ^g	Screening: 1 Woche (medikationsfrei) Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 Wochen (4 Wochen Titrationsphase + 4 Wochen Erhaltungsphase) ▪ 1 Woche Auswasch- + 1 Woche Beobachtungsphase ▪ 8 Wochen reziproker Studienarm (Interventionsgruppe erhält Placebo, die Placebogruppe erhält Intervention analog zu den ersten 8 Wochen) Beobachtung: k. A.	2 Studienzentren in den USA 1998–1999	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Speicheln (mTDS)^h sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Speichelgeruchⁱ ▪ UEs

Fortsetzung

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo
(Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
- b: In der Publikation wird die Studie als doppelblind bezeichnet. Es wird jedoch erwähnt, dass die pflegenden Personen von Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe speziell ermutigt wurden die Studie fortzusetzen. Es ist daher unklar, ob Studienpersonal und pflegende Personen wussten welcher Gruppe die jeweilige Patientin oder der jeweilige Patient zugeteilt war.
- c: Initial wurden 38 Patientinnen und Patienten im Alter von 3–23 Jahren randomisiert. Aufgrund einer Protokollanpassung gingen in die Wirksamkeitsanalysen ausschließlich die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen < 18 Jahre ein (36 Patientinnen und Patienten). Für die Auswertung der Nebenwirkungen wurden die Daten der 2 Patientinnen und Patienten > 18 Jahre (1 23-Jährige(r) im Glycopyrroniumbromid-Arm und 1 20-Jährige(r) im Placeboarm) mitberücksichtigt
- d: definiert als feuchte Kleidung an 5–7 Tage/Woche ohne Therapie
- e: für Anticholinergika, Cholinergika oder antisialogenen Substanzen
- f: Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 4–19 Jahren in die Studie eingeschlossen.
- g: 39 Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen, 27 haben die Studie beendet (18 Jungen und 9 Mädchen). Diese 27 Patientinnen und Patienten gingen in die Wirksamkeitsanalyse ein. Bezüglich UEs wird in der Publikation angegeben, dass 36 Kinder Glycopyrroniumbromid und 30 Kinder Placebo erhalten haben. Es wird nicht begründet, warum diese Zahlen von der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten abweichen.
- h: Es finden sich mehrere Operationalisierungen in der Publikation, die nicht in einen primären und sekundären Endpunkt unterschieden werden.
- i: Es liegen keine Angaben dazu vor wie dieser Endpunkt erhoben wurde. Daher sind zu diesem Endpunkt keine verwertbaren Daten verfügbar.
- k. A.: keine Angabe; mTDS: Modified Teacher's Drooling Scale; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Glycopyrroniumbromid vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
Zeller 2012a	<p>Glycopyrroniumbromid^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lösung, oral, 3-mal täglich^b <p>Titration bis zur individuellen optimalen Dosierung über 4 Wochen alle 5–7 Tage mit 5 Dosierungsstufen^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,02 mg/kg ▪ 0,04 mg/kg ▪ 0,06 mg/kg ▪ 0,08 mg/kg ▪ 0,1 mg/kg <p>max. Einzeldosis: 1,5–3,0 mg Anschließend: 4 Wochen konstant bei optimaler Dosierung.</p>	Placebo ^d	<p><u>nicht erlaubte Medikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticholinergika, Cholinergika oder antisialogene Substanzen (≤ 8 Tage oder ≤ 3 Plasmahalbwertszeiten vor Randomisierung) ▪ Glycopyrroniumbromid (≤ 24 Stunden vor Randomisierung)
Mier 2000	<p>Glycopyrroniumbromid^e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gelatinekapseln, oral, 3-mal täglich^f <p>Titration bis zur individuellen optimalen Dosierung^g über 4 Wochen alle 7 Tage mit 4 Dosierungsstufen^c:</p> <p><u>Kinder mit Gewicht von < 30 kg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,6 mg (> 0,02 mg/kg) ▪ 1,2 mg (> 0,04 mg/kg) ▪ 1,8 mg (> 0,06 mg/kg) ▪ 2,4 mg (> 0,08 mg/kg) <p><u>Kinder mit Gewicht von > 30 kg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,2 mg (> 0,04 mg/kg) ▪ 1,8 mg (> 0,06 mg/kg) ▪ 2,4 mg (> 0,08 mg/kg) ▪ 3,0 mg (> 0,1 mg/kg) <p>Anschließend: 4 Wochen konstant bei optimaler Dosierung.</p>	Placebo ^h	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Fortsetzung)

- a: Es wurde Glycopyrroniumbromid unter dem Handelsnamen Cuyposa verwendet.
- b: Einnahme 1 Stunde vor dem Essen oder 2 Stunden nach dem Essen zu den Zeiten 7–8 Uhr, 13–14 Uhr und 19–20 Uhr
- c: Die Angaben beziehen sich auf mg Glycopyrroniumbromid pro Einzeldosis.
- d: Lösung ähnlich in Farbe und Geschmack zur Intervention mit entsprechender Gabe.
- e: Glycopyrroniumbromid aus zermahlenden Robinul-Tabletten wurde in Gelatinekapseln gefüllt. Sofern Probleme beim Schlucken der Kapseln auftraten, wurde die pflegende Person angewiesen das Pulver mit dem Essen zu vermischen.
- f: Einnahme morgens, am frühen Nachmittag und abends, keine Einschränkung bezüglich Abstand zu Mahlzeiten. 4 Kindern wurde auf Wunsch der Eltern hin dieselbe Dosis 2-mal täglich (morgens und am frühen Nachmittag) anstatt 3-mal täglich gegeben.
- g: Die Dosiserhöhung fand statt solange keine UEs auftraten und bis die von der pflegenden Person gewünschte Trockenheit erreicht war.
- h: Lactosepulver oder Zellulose wurde in Gelatinekapseln gefüllt und entsprechend der Gabe der Intervention verabreicht.
- k. A.: keine Angabe; max.: maximal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Glycopyrroniumbromid vs. Placebo

Studie Charakteristika Kategorie	Zeller 2012a		Mier 2000
	Glycopyrronium- bromid	Placebo	Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)
	N ^a = 19	N ^a = 17	N ^b = 39
Alter [Jahre], MW (SD)	10 (4)	9 (4)	11 (k. A.)
Altersspanne [Jahre]	4–16	3–16	4–19
≥ 3 bis ≤ 11, n (%)	12 (63)	12 (71)	k. A.
≥ 12 bis ≤ 18, n (%)	7 (37)	5 (29)	k. A.
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	47 / 53	k. A.
Region Nordamerika ^c , n (%)	19 (100)	17 (100)	39 (100)
geistige Retardierung vorhanden, n (%)	19 (100)	17 (100)	k. A.
Sprachbehinderung vorhanden, n (%)	19 (100)	17 (100)	k. A.
Probleme bei oraler Ernährung			
vorhanden	10 (53)	8 (47)	k. A.
nicht vorhanden	9 (47)	9 (53)	k. A.
Gebrauch einer Ernährungssonde			
ja	7 (37)	8 (47)	k. A.
nein	12 (63)	9 (53)	k. A.
neurologische Erkrankung, n (%)			
Zerebralparese	16 (84)	14 (82)	34 (87)
andere	3 (16) ^d	3 (18) ^d	5 (13) ^d
Vorbehandlung mit Glycopyrroniumbromid, n (%)			
ja	3 (16)	3 (18)	3 (8) ^d
nein	16 (84)	14 (82)	36 ^e (92) ^d
Therapieabbruch, n (%)	2 ^f	2 ^f	k. A.
Studienabbruch, n (%)		k. A.	12 (31) ^d

a: Anzahl der in die Wirksamkeitsauswertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; in die Sicherheitsauswertungen wurde pro Arm je 1 zusätzliche(r) Patient(in) über 18 Jahre eingeschlossen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet.
b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet.
c: Beide Studien wurden in den USA durchgeführt.
d: eigene Berechnung
e: 2 Kinder wurden mit anderen antisialogenen Medikamenten vorbehandelt.
f: Zahlen basieren auf der Gesamtpopulation (N = 20 im Glycopyrroniumbromid-Arm und N = 18 im Placeboarm)
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid			Placebo			Intervention vs. Vergleich Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^a Studienende MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^a Studienende MW (SD) [95 %-KI]	
Morbidity							
mTDS ^b							
Zeller 2012a ^c Modul 4 A	19	– ^d	3,94 (1,95) [2,97; 4,91]	17	– ^d	0,71 (2,14) [–0,43; 1,84]	k. A.; < 0,0001 Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] ^e
Zeller 2012a ^c statistisches Review der FDA	19	6,85 ^f (k. A.)	3,68 (2,23) [k. A.] Wert: 3,18 ^g	17	5,73 ^f (k. A.)	0,61 (1,97) [k. A.] Wert: 5,12 ^g	k. A.; 0,0005 ^h Hedges' g: 1,42 [0,68; 2,16] ^d
Mier 2000 ⁱ	keine verwertbaren Daten ^j						

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung</p> <p>b: Die Responderanalysen zum mTDS werden nicht dargestellt, da sie mit folgenden Unsicherheiten belastet sind. In den Studien Zeller 2012a und Mier 2000 werden unterschiedliche Responsekriterien (eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte in Zeller 2012a und eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte in Mier 2000) verwendet. Beide Responsekriterien sind nicht validiert und werden weder von den Autoren noch vom pU begründet. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eines der Kriterien ein häufig gebrauchter Standard wäre. Keine der Studien legt einen Mindestwert für den mTDS vor Studienbeginn fest, sodass unklar ist wie viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer das Responsekriterium erreichen konnten (in Zeller 2012a konnte mindestens 1 Patient/in aufgrund des niedrigen Baseline mTDS eine Verbesserung um 3 Punkte nicht erreichen).</p> <p>c: An den Tagen mit mTDS-Erhebung fanden 4 Erhebungen durch die pflegende Person statt. Die erste um 7 Uhr vor der ersten Dosis, die anderen jeweils 1–2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid / Placebo. Der mTDS-Wert für den Tag der Erhebung ist der Mittelwert der letzten 3 Erhebungen dieses Tages.</p> <p>d: Die vom pU in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zur Änderung zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Angaben zu den Werten zu Studienbeginn liegen in der Publikation nicht vor. Die Angaben in Modul 4 A zu den Werten bei Studienbeginn entsprechen Angaben in den Unterlagen der FDA, in denen allerdings andere Änderungswerte berechnet wurden und somit offenbar eine abweichende Methodik benutzt wurde.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Für den mTDS-Wert zu Studienbeginn wurden von den pflegenden Personen 3-mal täglich Werte an 2 verschiedenen Tagen innerhalb von 9 Tagen vor Randomisierung erhoben. Der angegebene Wert zu Studienbeginn ist der Wert des letzten Tages vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Wenn einer der 3 benötigten Werte an diesem Tag fehlte, wurde der Wert des anderen Tages verwendet. Wenn an beiden Tagen nicht alle 3 benötigten Erhebungen stattfanden, wurde der Mittelwert des vollständigeren Tages genommen. Die Mittelwerte der darauffolgenden Erhebungszeitpunkte wurden nur aus den entsprechenden Tageszeiten, die auch in den Mittelwert des Wertes zu Studienbeginn eingegangen waren, berechnet.</p> <p>g: Wenn einer der 3 Werte zu Woche 8 bzw. dem letzten Erhebungszeitpunkt fehlte, wurde der fehlende Wert durch den entsprechenden Wert des vorangegangenen Erhebungstages ersetzt. Fehlende Erhebungen eines ganzen Tages wurden durch LOCF ersetzt. Bei Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit wurde durch WOCF ersetzt.</p> <p>h: ANCOVA (Wert zu Studienbeginn als Kovariate)</p> <p>i: mTDS-Werte wurden am Nachmittag 2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid / Placebo mittels eines Telefonats eines wissenschaftlichen Assistenten mit den Eltern erhoben.</p> <p>j: In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Es ist unklar, welche Analyseart damit gemeint ist. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle angegeben.</p> <p>FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mTDS: Modified Teacher’s Drooling Scale; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; WOCF: Worst Observation Carried Forward</p>

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
 Glycopyrroniumbromid vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamt mortalität				
Zeller 2012a	20	0 (0)	18	0 (0)
Mier 2000	39 ^a	0 (0)	39 ^a	0 (0)
Nebenwirkungen				
UEs				
Zeller 2012a	20	20 (100,0)	18	15 (83,3)
Mier 2000	36 ^b	25 (69)	30 ^b	5 (17)
SUEs				
Zeller 2012a	20	1 (5,0)	18	0 (0)
Mier 2000	39 ^a	k. A.	39 ^a	k. A.
Abbruch wegen UEs				
Zeller 2012a	20	1 (5,0)	18	1 (5,6 ^c)
Mier 2000	39 ^d	7 (17,9 ^c)	39 ^d	1 (2,6 ^c)
a: Mier 2000 ist eine Cross-over-Studie. Es sollten alle randomisierten Patientinnen und Patienten im Laufe der Studie sowohl Glycopyrroniumbromid als auch Placebo erhalten. Die Angabe zu Patientinnen und Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während der Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme. b: Laut Publikation bezogen auf 36 Kinder während der Einnahme von Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 Kinder während der Einnahme von Placebo. Es liegen keine Angaben dazu vor, warum nicht jeweils 39 Kinder betrachtet werden. c: eigene Berechnung d: Aus der Publikation geht nicht eindeutig hervor, ob sich die Angabe auf die 39 randomisierten Patientinnen und Patienten oder auf die 36 unter Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 unter Placebo bezieht. Bei der Berechnung des Prozentsatzes wurde N = 39 verwendet. k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Tabelle 14: Häufige UEs (SOC, PT) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Zeller 2012a)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Glycopyrroniumbromid N = 20	Placebo N = 18
Zeller 2012a^b		
Gesamtrate UEs	20 (100)	15 (83,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (85,0)	8 (44,4)
Obstipation	6 (30,0)	4 (22,2)
Erbrechen	6 (30,0)	2 (11,1)
Diarrhoe	3 (15,0)	4 (22,2)
Mundtrockenheit	8 (40,0)	2 (11,1)
Lippentrockenheit	1 (5,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (20,0)	4 (22,2)
Fieber	3 (15,0)	4 (22,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (15,0)	4 (22,2)
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	0 (0)
Otitis media	0 (0)	1 (5,6)
Pneumonie	0 (0)	1 (5,6)
Sinusitis	1 (5,0)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,0)	0 (0)
Untersuchungen	3 (15,0)	3 (16,7)
Urinausscheidung vermindert	1 (5,0)	1 (5,6)
Herzfrequenz erhöht	2 (10,0)	1 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (35,0)	7 (38,9)
Konvulsion	1 (5,0)	1 (5,6)
Somnolenz	3 (15,0)	5 (27,8)
Kopfschmerz	2 (10,0)	1 (5,6)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (5,0)	2 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (20,0)	5 (27,8)
Unruhe	1 (5,0)	2 (11,1)
Agitiertheit	2 (10,0)	1 (5,6)
Weinen	1 (5,0)	1 (5,6)
Schlaflosigkeit	0 (0)	1 (5,6)
Stimmungsänderung	1 (5,0)	2 (11,1)
Aggression	1 (5,0)	1 (5,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (15,0)	0 (0)
Harnretention	3 (15,0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Häufige UEs (SOC, PT) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Zeller 2012a) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Glycopyrroniumbromid N = 20	Placebo N = 18
SOC^a		
PT^a		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (45,0)	4 (22,2)
Nasenverstopfung	6 (30,0)	1 (5,6)
Kongestion der oberen Atemwege	1 (5,0)	1 (5,6)
Husten	0 (0)	2 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (10,0)	3 (16,7)
Ausschlag	0 (0)	2 (11,1)
Urtikaria	1 (5,0)	0 (0)
Gefaesserkrankungen ^c	5 (25,0)	3 (16,7)
Hitzegefühl	5 (25,0)	3 (16,7)
<p>a: MedDRA-Version 10.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b: UEs wurden sowohl von den pflegenden Personen als auch von Ärztinnen und Ärzten erhoben. Dabei wurden 28 vorab festgelegte UEs mit dem Modified Behavioral and Medical Rating Scale (mBMRS) explizit abgefragt. Es ist unklar, welche UEs von Ärztinnen und Ärzten und welche von den pflegenden Personen identifiziert und bewertet wurden. Es liegen keine Angaben dazu vor, welche Kriterien ein in der Tabelle aufgeführtes UE erfüllen musste um als häufiges UE aufgenommen zu werden. Die Liste der häufigen UEs wurde dem Medical Review der FDA entnommen. Alle in der Publikation dargestellten UEs sind enthalten. Die in Modul 4 A genannten Bezeichnungen unterscheiden sich unwesentlich von den hier dargestellten MedDRA-Übersetzungen.</p> <p>c: Gefäßerkrankungen ist gemäß MedDRA-Version 10.0 eine SOC. Es ist unklar, warum diese SOC im Medical Review der FDA als PT unter der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und nicht als eigene SOC aufgeführt wird.</p> <p>FDA: Food and Drug Administration; mBMRS: Modified Behavioral and Medical Rating Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 15: SUEs (PT) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Zeller 2012a)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Glycopyrroniumbromid N = 20	Placebo N = 18
PT^a		
Zeller 2012a		
Gesamtrate SUEs	1 (5,0)	0 (0)
Konvulsion ^b	1 (5,0 ^c)	0 (0)
<p>a: MedDRA-Version 10.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Angabe aus dem Medical Review der FDA. Der pU bezeichnet dieses SUE in Modul 4 A als generalisierte tonisch-klonische Anfälle. c: eigene Berechnung FDA: Food and Drug Administration; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 16: Abbrüche wegen UEs (PT) – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Zeller 2012a)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Glycopyrroniumbromid N = 20	Placebo N = 18
PT^a		
Zeller 2012a		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	1 (5,0)	1 (5,6)
Bauch aufgetrieben	1 (5,0 ^b)	0 (0)
Obstipation, Mundtrockenheit, Hitzegefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, Somnolenz, Aggression ^c	0 (0)	1 (5,6 ^b)
<p>a: MedDRA-Version 10.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: eigene Berechnung c: In derselben Patientin oder in demselben Patienten. Es wird keine Angabe dazu gemacht, welches dieser UEs primär zum Studienabbruch führte. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo (Mier 2000)

Studie UE-Begriff ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Glycopyrroniumbromid N = 39 ^b	Placebo N = 39 ^b
Mier 2000		
Gesamtrate UEs	25 (69) ^c	5 (17) ^c
Verhaltensänderung ^d	9 (23)	1 ^e (3)
Verstopfung	7 (18)	0 (0)
übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten	7 (18)	0 (0)
Harnverhalt	5 (13)	0 (0)
Gesichtsrötung	4 ^e (10)	0 (0)
Verstopfte Nase	4 ^e (10)	1 ^e (3)
Erbrechen	4 ^e (10)	0 (0)
Durchfall	4 ^e (10)	1 ^e (3)
<p>a: UEs wurden sowohl von den pflegenden Personen als auch von Ärztinnen und Ärzten erhoben. Dabei wurden 15 vorab festgelegte UEs explizit abgefragt. Es ist unklar, welche UEs von den pflegenden Personen und welche von Ärztinnen und Ärzten identifiziert und bewertet wurden. Die Liste der häufigen UEs wurde der Publikation entnommen. Es liegen keine Angaben dazu vor, welche Kriterien ein in der Tabelle aufgeführtes UE erfüllen musste, um als häufiges UE aufgenommen zu werden. Die Übersetzungen wurden aus den Angaben des pU in Modul 4 A übernommen.</p> <p>b: Die Angabe zu Patientinnen und Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme.</p> <p>c: Laut Publikation bezogen auf 36 Kinder während der Einnahme von Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 Kinder während der Einnahme von Placebo. Es liegen keine Angaben dazu vor, warum nicht jeweils 39 Kinder betrachtet wurden.</p> <p>d: beinhaltet Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Reizbarkeit, Stimmungswechsel, Temperamentsausbrüche, explosives Verhalten, Überempfindlichkeit, Ernsthaftigkeit, Traurigkeit, häufiges Weinen, Angst</p> <p>e: eigene Berechnung aus der Prozentangabe</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Steffen, Armin	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hendrik Schmitt, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?