

Medicinrådets protokol
for vurdering af
glycopyrroniumbromid til
behandling af svær
sialorré (kronisk
patologisk spyttflåd)

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	17. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	17. september 2019
Dokumentnummer	58373
Versionsnummer	1.1

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 17. september 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Glycopyrroniumbromid	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Valg af effektmål	7
5.4	Kritiske effektmål	10
5.4.1	Savlen/livskvalitet	10
5.4.2	Bivirkninger	10
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Bilag 1 – Søgeprotokol	16
12	Versionslog	18

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Sialanar
Generisk navn	Glycopyrroniumbromid
Firma	Anthrop Pharma AB
ATC-kode	A03AB02
Virkningsmekanisme	Glycopyrroniumbromid blokerer muskarine receptorer i spytkirtlerne. Disse receptorer udløser produktionen af spyt, når de aktiveres af nerveimpulser fra hjernen. Ved at blokere receptorerne forventes lægemidlet at nedsætte spytproduktionen.
Administration/dosis	Gives som en opløsning, der indtages gennem munden tre gange om dagen. Dosis er vægtafhængig; der gives til start 12,8 mikrogram glycopyrronium/kg kropsvægt pr. dosis. Dosis justeres hver 7. dag op eller ned efter hhv. øget behov, eller såfremt der opstår bivirkninger.
EMA-indikation	Symptomatisk behandling af svær sialorré (kronisk patologisk spytflåd) hos børn og unge i alderen 3 år til 17 år med kroniske neurologiske forstyrrelser.

2 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DIS:	<i>Drooling Impact Scale</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
mTDS:	<i>modified Teacher's Drooling Scale</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af glycopyrroniumbromid som mulig standardbehandling til patienter med sialorré (kronisk patologisk spytflåd). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende glycopyrroniumbromid modtaget den 20. marts 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af glycopyrroniumbromid sammenlignet med dansk standardbehandling. Da der ikke findes en godkendt behandling til kronisk patologisk spytflåd, vil lægemidlet blive sammenlignet med placebo, og Medicinrådets anbefaling vil tage udgangspunkt i denne sammenligning. Medicinrådets fagudvalg vil derudover foretage en vurdering af værdien af glycopyrroniumbromid sammenlignet med dansk standardbehandling, uanfægtet om denne er off-label, dog vil denne vurdering ikke danne grundlag for Medicinrådets anbefaling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem glycopyrroniumbromid og scopolaminplaster af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Savlen er kendetegnet ved ufrivillig spytdræning fra munden. Det er normalt hos nyfødte og små børn, men forsvinder oftest helt inden for de første leveår. Svær savlen efter 4 år, også kaldet kronisk patologisk spytflåd, anses for at være patologisk og er ofte relateret til cerebral parese, mens øvrige tilfælde fordeles mellem andre kronisk neurologiske lidelser, f.eks. erhvervet hjerneskade samt neuromuskulære og neurodegenerative sygdomme [1]. Fagudvalget anslår, at ca. 10 % af alle børn med cerebral parese har problemer med svær savlen. Cerebral parese er forårsaget af en hjerneskade i fostertilværelsen eller den tidlige barndom, og sværhedsgraden kan variere meget [2]. Symptomerne af hjerneskaden består resten af livet [2]. Svær savlen skyldes enten synkeproblemer og/eller på grund af øget spytproduktion [1]. Den synlige spytdræning uden for munden kan grundet udtørring give anledning til revner og sår dannelse rundt om munden og anledning til lugtgener [1]. Dette kan have store psykologiske og sociale konsekvenser i den tidlige barndom og være årsag til social isolation.

Fagudvalget anslår, at der er ca. 1.900 børn i alderen 3-17 år med cerebral parese og et tilsvarende antal med andre neurologiske lidelser. Af disse 3.800 patienter har ca. 380 patienter problemer med svær savlen, og et skøn er, at halvdelen af disse er i aktiv behandling (ca. 150-200).

4.1 Nuværende behandling

Patienter med tydelig savlen ud af munden (anterior savlen) skal, før iværksættelse af farmakologisk behandling, tilbydes fysio- og ergoterapeutisk og evt. logopædisk udredning med henblik på at afdække behov for iværksættelse af terapeutisk intervention. Hvis relevant tilknyttes barnet et oralmotorisk team. De fysio- og ergoterapeutiske interventioner rettes mod positionering af barnet, træning af oralmotoriske og sensoriske funktioner samt adfærdsmæssige strategier. Interventionen kan evt. suppleres med stimulationshjælpemidler i form af eks. ganeplade. Patienter, hvor savl løber bagtil i svelget (posterior savlen), bør, grundet risiko for aspiration, tilbydes medicinsk behandling fra start.

Overordnet er der stor variation i behovet for behandling afhængigt af patientens funktionsniveau. I den ene gruppe findes de relativt velfungerende, hvor selv en mindre grad af savl betyder meget for den sociale funktion. Disse patienter har evnen til at sige fra og til herunder tydeligt at udtrykke deres mening om behandlingen og registrere bivirkninger. Til den anden gruppe patienter hører børn med relativt lavt

funktionsniveau, der har betydeligt sværere grad af savlen og dårligere synkefunktion med risiko for fejlsynkning. Disse børn har for de flestes vedkommende ikke mulighed for at udtrykke holdning til effekt og bivirkninger, der derfor må registreres af omsorgspersonen. Til denne gruppe hører også patienter med progressive sygdomme. Mellem disse yderpunkter findes der meget varierende grader af funktionsevne og dermed behov for behandling. Det er i høj grad en individuel vurdering, om det enkelte barn har behov for behandling, og heri indgår også forældrenes prioriteringer.

Nuværende medicinske behandling er off-label og består primært af tre behandlingsmodaliteter, der alle er symptombehandlinger.

Behandlingen er i høj grad erfaringsbaseret. For alle behandlinger er dosisoptimering central for at sikre balance mellem effekt og bivirkninger. Behandlingen må ofte afbrydes midlertidigt for at korrigere for bivirkninger. Behandlingslængden er variabel, men ofte få måneder til få års varighed.

Størstedelen af patienterne behandles med plaster indeholdende scopolamin, der placeres under øret og skiftes hver 3. dag. Der er mulighed for dosisjustering ved at klippe i plastrene. Den hyppige anvendelse kan tilskrives den nemme anvendelse (ét plaster hver 3. dag) samt den lavere risiko for fejdosering. Scopolamin er systemisk virkende antimuskarint lægemiddel og blokerer muskarine receptorer i spytkirtlerne, således at spytproduktionen begrænses.

Ligeledes anvendes atropindråber (givet som få dråber oralt), der må antages at være et overvejende lokalt virkende antimuskarint lægemiddel og blokerer muskarine receptorer i spytkirtlerne. Ved anvendelse skal der være opmærksomhed på en række interaktioner med mulighed for overdosering eller forgiftning ved konkomitant brug af acetylkolinesterasehæmmer, β -blokker eller calciumantagonist.

Hvis patienten savler meget og ikke har effekt af scopolaminplaster, kan der anvendes botulinum toksin, der sprøjtes ind i spytkirtlerne. Det er relativt få patienter, der behandles med botulinum toksin, fordi det er smertefuldt og kræver ofte fuld bedøvelse for at barnet ligger stille under proceduren. Effekten holder 3-6 måneder.

Derudover er der en meget begrænset anvendelse af glycopyrroniumbromid. Dette er indregistreret som injektionsvæske, men anvendes peroralt til udvalgte patienter. Hyoscinbutylbromid anvendes ligeledes sjældent som peroral tablet til udvalgte patienter.

Da der ikke findes et godkendt lægemiddel til kronisk patologisk spytflåd, vil Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi og dermed endelige anbefaling bero på sammenligning med placebo.

4.2 Glycopyrroniumbromid

Glycopyrroniumbromid virker ved at blokere muskarine receptorer i spytkirtlerne. Disse receptorer udløser produktionen af spyt, når de aktiveres af nerveimpulser fra hjernen. Ved at blokere receptorerne forventes lægemidlet at nedsætte spytproduktionen [3].

Sialanar er det første EMA-godkendte lægemiddel, der virker symptomlindrende mod savlen. Lægemidlet indeholder det aktive indholdsstof glycopyrroniumbromid. Glycopyrroniumbromid har været anvendt off-label i flere europæiske lande, herunder i Danmark, men i meget begrænset omfang.

Sialanar (glycopyrroniumbromid) fås som en opløsning, der indtages gennem munden tre gange om dagen én time før eller to timer efter måltider. Startdosen afhænger af patientens kropsvægt. Der gives som udgangspunkt ca. 12,8 mikrogram glycopyrronium/kg kropsvægt pr. dosis, hvorefter dosis øges hver 7. dag, jf. doseringsskema i produktresuméet [3]. Dosisjustering skal fortsætte, indtil der er balance mellem virkning og bivirkninger, dog med maksimal individuel dosis på 64 mikrogram glycopyrronium pr. kg legemsvægt.

Hvis der opstår en kendt antimuskarin bivirkning ved øgning af dosis, skal dosis reduceres til det forrige lavere niveau og bivirkningen overvåges. Hvis bivirkningen ikke fortager sig, skal behandlingen afbrydes.

Det anbefales, at behandlingsperioden afkortes mest muligt grundet den korte opfølgningstid i de kliniske studier [3]. Glycopyrroniumbromid bør udskrives af en læge med erfaring i behandling af børn med sygdomme i nervesystemet.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har glycopyrroniumbromid sammenlignet med placebo til symptomatisk behandling af børn og unge mellem 3-17 år med svær savlen?

Population

Børn og unge i alderen 3 år til 17 år med svær savlen som følge af underliggende kroniske neurologiske sygdomme.

Intervention

Glycopyrroniumbromid.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 1 og er beskrevet i afsnit 5.3.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har glycopyrroniumbromid sammenlignet med scopolaminplaster til symptomatisk behandling af børn og unge mellem 3-17 år med svær savlen?

Population

Børn og unge i alderen 3 år til 17 år med svær savlen som følge af underliggende kroniske neurologiske sygdomme.

Intervention

Glycopyrroniumbromid.

Komparator

Scopolaminplaster, 1 nyt plaster hver 3. dag.

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 1 og er beskrevet i afsnit 5.3.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i Medicinrådets metodehåndbog). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende*

mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Savlen/livskvalitet	Kritisk	Ikke alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig reduktion på mTDS eller DIS-skala fra baseline til sidste opfølgningstidspunkt under behandlingen	2 point på mTDs 10 point på DIS	1 point på mTDs 5 point på DIS
			Andel af patienter, der opnår en reduktion på mindst 2 point på modificeret Teacher's Drooling Scale (mTDS) eller 10 point på Drooling Impact Scale (DIS) målt fra baseline til efter sidste opfølgningstidspunkt under behandlingen	20 %-point	10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der får ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser	1 %-point	0,5 %-point
		Ikke alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der får ≥ 1 uønskede hændelser	10 %-point	5 %-point
		Ikke alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser	10 %-point	5 %-point
		Ikke alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	-	-

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

5.4 Kritiske effektmål

5.4.1 Savlen/livskvalitet

Sværhedsgraden af spytflåd opgøres subjektivt af patientens omsorgsperson på forskellige kategoriske skalaer med en række trin gående fra ”ingen” til ”meget svær” savlen. Fagudvalget ønsker spytflåd opgjort ved hjælp af måleinstrumentet ”modified Teacher's Drooling Scale” (mTDS) eller ”Drooling Impact Scale (DIS)”, og effektmålet er kritisk for vurderingen. Måleinstrumenterne anvendes ikke i klinikken til igangsætning eller monitorering af behandling. Kliniske relevante forskelle er derfor opgjort ud fra klinisk vurdering og, hvor muligt, baseret på litteratur.

Fagudvalget vil anvende måleinstrumenterne i en prioriteret rækkefølge, hvor DIS foretrækkes frem for mTDS. Fagudvalget begrundet dette med, at DIS er et valideret værktøj, mens fagudvalget ikke har kendskab til validering af mTDS [4]. DIS-scoren (0-100, hvor 0 er lig med ingen savlen og gener) bidrager med et mere detaljeret indblik i savlens indvirkning på patienten ved at indeholde en opgørelse i 10 subskalaer. Hver subskala bidrager med information om sværhedsgrad og gener ved savlen, der relaterer sig til patientens livskvalitet. mTDS-score (1-9, hvor 1 er lig med ingen savlen) er udelukkende en scoring af sværhedsgraden af savlen. Fagudvalget har skønnet, at patienter, der er kandidater til medicinsk behandling af spytflåd, har en score på ≥ 5 mTDS og en score på ≥ 50 på DIS. Fagudvalget skønner, at patienterne, der igangsættes med medicinsk behandling af spytflåd, i gennemsnit har en score på ca. 6-7 på mTDS og ca. 60-70 på DIS, svarende til svær salven på disse skalaer.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som en gennemsnitlig reduktion på mTDS eller DIS fra baseline til sidst tilgængelige opfølgningstidspunkt under behandlingen. På mTDS vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 point. En 2-point-ændring svarer uafhængigt af, hvilken baselinescore patienten har, til at patienten går fra en sværhedsgrad til en anden, f.eks. fra svær til moderat. På DIS-skalaen vurderer fagudvalget, at mindste klinisk relevante forskel er 10 point. Dette er estimeret ud fra et valideringsstudie, der undersøger sammenhæng mellem ændring i DIS-score og ændring i omsorgspersonens scoring af behandlingseffektivitet (her modsvarer 10 point en ændring fra et godt respons til fremragende respons) [4].

Derudover ønsker fagudvalget at opgøre effektmålet i, hvor mange patienter der opnår et meningsfuldt respons på behandling (responderrater). Dette gøres ved at se forskellen i andelen af patienter, der opnår en meningsfuld forbedring på mindst 2 point på mTDS og 10 point på DIS. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 20 %-point i andel af patienter, der oplever en meningsfuld forbedring.

Fagudvalget ønsker som udgangspunkt at basere vurderingen af livskvalitet på, hvorvidt patienterne opnår en meningsfuld forbedring i graden af spytflåd. Glycopyrroniumbromid virker udelukkende symptomatisk mod spytflåd, hvorfor der ikke forventes at ses nogen effekt på hverken sygdomsspecifikke eller generiske måleinstrumenter for livskvalitet. Dette skyldes, at måleinstrumenter for livskvalitet generelt indeholder forskellige domæner, som glycopyrroniumbromid ikke kan forventes at have nogle effekter på, f.eks. daglige aktiviteter, bevægelse og balance, smerter osv. Derudover er måling af livskvalitet særlig problematisk i denne patientgruppe, fordi en stor andel ikke selvstændigt kan kommunikere. Fagudvalget har ikke kendskab til et validt måleinstrument, der kan forventes at opfange en eventuel ændring i patienternes livskvalitet som følge af reduktion af spytflåd. Dermed anses reduktion i spytflåd som surrogat for livskvalitet. Såfremt ansøger har relevante målinger af livskvalitet, skal dette indgå i den endelige ansøgning.

5.4.2 Bivirkninger

Fagudvalget ønsker i vurderingen at have særligt fokus på bivirkningsprofilen af lægemidlerne, og effektmålet er derfor kritisk for vurderingen. Patienterne, der er kandidater til behandlingen, er en skrøbelig patientpopulation med betydelige funktionsnedsættelser (handicap) og komorbiditet. Derfor modtager mange af patienterne allerede medicin. Med vægt på at der er tale om symptomatisk behandling af savlen, er der

generelt lav tolerance overfor bivirkninger. Fagudvalget har valgt at få bivirkninger opgjort som uønskede hændelser for at få så mange informationer som muligt. Såfremt sammenligningen af glycopyrroniumbromid og komparatorer er indirekte, bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkninger/hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

Alvorlige uønskede hændelser

Alvorlige uønskede hændelser (SAE's) har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet. Fagudvalget lægger vægt på, at der er tale om symptomatisk behandling for spyttflåd, og nuværende behandling kun i sjældne tilfælde giver anledning til alvorlige bivirkninger i form af urinretention, som er en sjælden bivirkning, hvor hospitalsindlæggelse ofte kan være nødvendig for børn og unge. Derfor vil fagudvalget ikke acceptere nogen øgning i alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse og for at opretholde en multolerance i forhold til øgning i alvorlige uønskede hændelser, vurderer fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 1 %-point.

Uønskede hændelser

Nuværende behandling af svær savlen giver anledning til mange ikkealvorlige bivirkninger, der har betydelig indvirkning på patientens livskvalitet, compliance og dermed effekt af lægemidlet. Da nuværende behandling allerede er forbundet med betydelige ikkealvorlige bivirkninger, er der en vis tolerance overfor disse bivirkninger, som tit er kortvarige og kan lindres ved simpel dosisjustering eller kortvarig seponering. Fagudvalget ønsker at opgøre ikkealvorlige bivirkninger ved andel af patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse (AE). Fagudvalget vurderer den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point.

Behandlingsophør

Fagudvalget ønsker data på dette effektmål med henblik på at vurdere, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne, samt hvorvidt bivirkningerne er håndterbare i klinikken. Det skal ses i det perspektiv, at der kun er relativt få øvrige behandlingsmuligheder og nogle af mere invasiv karakter (botulinum toxin A-injektioner). Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 point er den mindste klinisk relevante forskel.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget vil foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med udgangspunkt i uønskede hændelser fra studier, produktresuméerne og EPAR med henblik på at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor glycopyrroniumbromid er sammenlignet direkte med scopolamin-plaster.

Sekretariatet fandt én artikel [5], som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af et af de definerede effektmål:

- Savlen/livskvalitet

Virksomheden skal derudover søge efter yderligere studier, der kan belyse effektmålet savlen/livskvalitet, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser og behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: De inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg og skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum et relevant effektmål. Studier, som er fase I- og IIa-studier, ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksomt på, at der i studierne, der understøtter godkendelsen af lægemidlet, er anvendt en anden dosering og titrering, end der anbefales i produktresuméet. Ansøger bedes redegøre for, hvorledes der kan forventes sammenlignelig effekt mellem det doseringsregime, der anvendes i studierne, og det regime, der er anbefalet i produktresuméet.

Fagudvalget er opmærksomt på, at studierne, der understøtter godkendelsen af lægemidlet, har kort opfølgningstid. Ansøger bedes redegøre for, hvorvidt effekten af lægemidlet forventes at være stabil over en længere behandlingsperiode, samt hvilke bivirkninger der eventuelt kan optræde ved behandling over en længere periode.

9 Referencer

1. Bavikette G et. a. Management of Drooling of saliva. BJMJ. 2012;5(1):a507.
2. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. Lancet (London, England) [internet]. 2014;383(9924):1240–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268104>
3. European Medicines Agency (EMA). Sialanar: EPAR - product information. 2019.
4. 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 [internet]. 2010;52(2):e23-8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843155>
5. Parr JR, Todhunter E, Pennington L, Stocken D, Cadwgan J, O'Hare AE, et al. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. Arch Dis Child [internet]. 2018;103(4):371–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29192000>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende cerebral parese

Formand	Indstillet af
Charlotte Reinhardt Pedersen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Hans Christian Laugaard-Jacobsen Ledende overlæge	Region Nordjylland
Gija Rackauskaite Overlæge	Region Midtjylland
Niels Ove Illum Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Anne Lisbeth Hoffmann Overlæge	Region Sjælland
Bente Hansen Overlæge	Region Hovedstaden
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Børneortopædisk Selskab
Derek John Curtis Fysioterapeut, post.doc.	Dansk Selskab for Pædiatrisk Fysioterapi
Louise Bolvig Laursen Koordinerende ergoterapeut	Ergoterapifagligt Selskab Børn og Unge
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig) Snezana Djurusic (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Jesper Skov Neergaard/Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialister) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Bilag 1 – Søgeprotokol

MEDLINE via PubMed

#	Søgetermer
1	Sialorrhea[mh]
2	sialorrhea[tiab] OR hypersalivation[tiab] OR ptyalism[tiab] OR drooling[tiab]
3	#1 OR #2
4	Glycopyrrolate[mh]
5	sialanar*[tiab] OR glycopyrroonium[tiab] OR glycopyrrolate[tiab] OR NVA-237[tiab] OR NVA237[tiab]
6	Scopolamine[mh]
7	scopolamine[tiab] OR hyoscine[tiab] OR Scopoderm[tiab]
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])
10	#3 AND #8 AND #9

mh = MeSH Term, **nm** = Supplementary Concept/Substance, **tiab** = title/abstract, inkl. forfatterkeywords og **pt** = publication type

Central via Cochrane library

#	Søgetermer
1	(sialorrhæa OR hypersalivation OR ptyalism OR drooling):ti,ab,kw
2	(glycopyrrolate OR glycopyrronium OR sialanar* OR "NVA 237" OR NVA237):ti,ab,kw
3	(scopolamine OR hyoscine OR Scopoderm):ti,ab,kw
4	#1 AND (#2 OR #3)
5	("conference abstract" OR review):pt OR NCT*:au OR ("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so
6	#4 NOT #5
7	"Pubmed":an
8	#6 NOT #7

ti: title, **ab:** abstract, **kw:** keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase, **pt** = publication type

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	8. juli 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	17. september 2019	Placebo tilføjet som komparator