

Adresseinformasjon fylles inn ved ekspedering. Se mottakerliste nedenfor.

Deres ref.: **Dato:** **Vår ref.:** **Saksbehandler:**
04.11.2019 19/08434-5 Silvia Elisabeth Herdlevær

OPPDATERT REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 22-05-2019 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for glykopyrronium (Sialanar) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er glykopyrronium (Sialanar) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>							
Symptomatisk behandling av alvorlig sialoré (kronisk patologisk sikling) hos barn og ungdom fra 3 år og oppover med kroniske neurologiske lidelser.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
-41	Sialore ved kronisk neurologisk lidelse		-	-41	Sialore ved kronisk neurologisk lidelse		-
<u>Vilkår:</u> -							

Vedtaket gjelder følgende varenummer:
171056

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.



Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 15-11-2019. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Sikling hos eldre barn kan være koblet til en nevrologisk lidelse. Sikling varierer i alvorlighetsgrad fra mild, når bare leppene er våte, til alvorlig, når det er lekkasje og for eksempel bord eller gulv blir våte. Synlig spyttlekkasje, sikling anteriort, kan ha negative sosiale konsekvenser og føre til helseproblemer, f. eks sårhet på hud. Lekkasje til svelget, sikling posteriort, kan være mer alvorlig på grunn av fare for aspirasjon til luftveiene. Sikling kan også variere i hyppighet, fra nå og da, til konstant (1). Oralmotorisk dysfunksjon hos barn med Cerebral Parese (CP) fører ofte til sikling. Mange barn med CP har spyttlekkasje anteriort og posteriort (2). Ca. 10-38% av barn med CP har problem med sikling (3).

Alvorlighet

Alvorlig sikling fører til fysiske helseproblemer som sårhet rundt munnen, lukt og dårlig hygiene, økonomiske konsekvenser som skader på møbler, gulv og annet utstyr, men fremfor alt negative sosiale konsekvenser som stigmatisering, isolasjon og redusert uavhengighet. Det finnes per i dag ikke noe annet legemiddel med markedsføringstillatelse (MT) i Norge med indikasjonen alvorlig sikling. Alternative legemidler som brukes i dag har uklar effekt eller mye bivirkninger.

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet ([lovdata](#)). Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad per QALY-analyse.

Firma har levert en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes per i dag ikke noen nasjonal retningslinje som sier noe om symptomatisk behandling av alvorlig sikling i forbindelse med kroniske nevrologiske lidelser. Det finnes per i dag ikke noe annet legemiddel med MT i Norge for samme indikasjon. Skopolamin plaster og Botulinumtoksin har blitt benyttet off-label til behandling av sikling (4-6). Men disse produktene har uklar effekt eller mye bivirkninger og vi har ingen data på omfang av bruk i klinisk praksis.

Behandling med glykopyrronium

Glykopyrronium er et antikolinergikum som reduserer sikling gjennom å redusere spytt-produksjon. Ifølge preparatomtalen til Sialanar (7) er produktet indisert til symptomatisk behandling av alvorlig sialoré (kronisk patologisk sikling) hos barn og ungdom fra 3 år og oppover med kroniske



nevrologiske lidelser. Dosen skal titreres til effekt balanseres med bivirkninger, og justeres opp eller ned etter behov, ut fra en doseringstabell. På grunn av manglende langsiktige sikkerhetsdata anbefales glykopyrronium for kortvarig intermitterende bruk. Det finnes ikke tilgjengelige publiserte sikkerhetsdata for behandling utover 24 uker. Den totale behandlingsvarigheten skal være så kort som mulig. Hvis det kreves kontinuerlig behandling (f.eks. i en palliativ situasjon) eller hvis behandlingen gjentas periodevis (f.eks. i en non-palliativ situasjon ved behandling av kronisk sykdom), skal nytten og risikoen vurderes nøye for hvert enkelt tilfelle, og behandlingen skal holdes under nøye oppsyn.

Effekt og sikkerhet

Firma viser til randomiserte studier (8-10) der glykopyrronium har vist effekt på sikling, som er statistisk signifikant bedre enn placebo og sammenlignbar med effekten for plaster med skopolamin. De henviser også til at det i dag ikke finnes relevante studier til å dokumentere gevinst i helserelatert livskvalitet av behandling med glykopyrronium. De vanligste bivirkningene i kliniske studier var antikolinerge effekter som munntørrhet, feber og urinretensjon. Det ser ut som at disse er doseavhengige. Sikkerhet ved langtidsbruk over 24 uker er ikke etablert.

Kostnadseffektivitet

Firma viser til utleveringsstatistikk i UK som viser at en flaske Sialanar varer i gjennomsnitt i 4-6 uker hvilket tilsvarer en gjennomsnittsdøgndose på ca. 6-9 ml og kommunikasjon med klinikere som viser til en gjennomsnittsdøgndose på 7,5 ml. Firma har regnet på en gjennomsnittsdøgndose på 7,5 ml.

Legemiddelutgifter per pasient per gjennomsnittsdøgndose, basert på maks AUP inkl. mva er ca. 142 kr.

Firma har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse som viser til at behandling med glykopyrronium kan føre til redusert tidsbruk og dermed redusert behov for personlig assistent. Legemiddelverket anser behovet for personlig assistent i denne pasientpopulasjonen som en form for pleie som er aktuelt uansett om legemiddelbehandling benyttes eller ikke. Det er også vanskelig å kvantifisere samlet redusert tidsbruk da analysen peker på redusert tidsbruk fordelt på flere punktinnsetser i form av å tørke haken eller munnen eller skifte kluter og smekker. Disse innsatsene vil naturlig fordeles i løpet av hele arbeidsdagen i arbeid med barn med kronisk patologisk sikling. Legemiddelverket anerkjenner imidlertid at det er en verdi at tid til oppgaver i forbindelse med sikling hos pasient kan reduseres for personlig assistent.

Legemiddelverket vurderer at behandling med glykopyrronium kan gi forbedret livskvalitet for pasienten selv om det er vanskelig å kvantifisere nytten av behandlingen. Glykopyrronium vil fremfor alt være til nytte for de pasientene som kan få mulighet til sosialt liv og aktiviteter. Nytteverdien antas å ligge i reduserte negative sosiale konsekvenser i form av stigmatisering, isolasjon og redusert uavhengighet, da redusert sikling fører til at disse pasientene blir mindre våt og sår rundt munnen, hvilket også fører til mindre lukt og bedret hygiene, samt mindre ødeleggelse av materiale til møbler, elektronikk, gulv og annet. Dette øker mulighetene til å delta i aktiviteter og sosialt liv og mulighetene til å reise på ferie. Siden Sialanar er eneste legemidlet med markedsføringstillatelse for behandling av aktuell pasientgruppe anser Legemiddelverket at det finnes et behov for Sialanar. Alternative legemidler som brukes off-label i dag har uklar effekt eller mye bivirkninger. I tillegg er det inkludert et etisk aspekt i denne metodevurderingen, som ikke fanges opp via prioriteringskriteriene, men som i tråd med Prioriteringsmeldingen (11) er vektlagt i totalvurderingen og beslutningen. Sikling uten behandling kan sette disse pasientene i en uverdigg



situasjon som gjør totalsituasjonen mer alvorlig. Derfor anses behandling med glykopyrronium å være viktig for pasientenes verdighet.

Oppsummert er det vanskelig å tallfeste relevant informasjon for å kunne beregne kostnadseffektiviteten for glykopyrronium. Derfor er det ikke gjort noen helseøkonomisk analyse i denne metodevurderingen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelutgifter per pasient per år, basert på maks AUP inkl. mva og gjennomsnittsdøgn dose = 7,5 ml er ca. 52 000 kr.

Firma estimerer at ca. 150 pasienter vil få behandling med Sialanar i det 5. budsjettåret dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges. Dersom firmas pasientanslag legges til grunn, vil budsjettkonsekvensen for folketrygdens legemiddelbudsjett være ca. 8 millioner NOK i år 5. Beregningen angir kostnader for kontinuerlig bruk av Sialanar, men i tråd med preparatomtalen (7) regner man med at de fleste pasienter får kortvarig periodevis behandling og at kostnadene vil være noe lavere enn 8 millioner NOK i år 5.

I estimering av pasientgrunnetallet har firma tatt utgangspunkt i prevalens av CP blant barn 3-17 år i Norge og prevalens av alvorlig sikling blant barn med CP globalt, hvilket tilsvarer ca. 300 pasienter i Norge. Firma har estimert at ca. 100 av disse pasientene vil ta i bruk Sialanar i budsjettår 1 og ca. 150 pasienter i budsjettår 5. Indikasjonen er: «Alvorlig sialoré (kronisk patologisk sikling) hos barn og ungdom fra 3 år og oppover med kroniske nevrologiske lidelser». Kroniske nevrologiske lidelser kan være andre lidelser enn CP, f.eks. epilepsi og hjernesker i forbindelse med ulykker. Legemiddelverket antar at CP er den lidelsen som er mest aktuell i forbindelse med alvorlig sikling hos barn og ungdom fra 3 år og oppover. Dersom man antar at det doble antallet pasienter tar i bruk Sialanar, dvs. ca. 300 pasienter, enten i form av alle aktuelle pasienter med CP og alvorlig sikling eller evt. pasienter med andre nevrologiske lidelser kan man anta at kostnadene blir det doble, dvs. noe lavere enn ca. 16 millioner NOK i år 5.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Sialanar er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.



Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 22-05-2019

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 29-05-2019

Opphold i saksbehandlingstiden: 28 dager

Ferdig behandlet: 31-10-2019

Total saksbehandlingstid: 160 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn
Enhetsleder

Christina Sivertsen
Lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.



Kopi:

Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)
Helseklage

Mottaker:

FrostPharma AB, Berga Backe 2, 182 53 DANDERYD

Referanser:

1. Sikling: Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjeldne diagnoser. Lovisenberg Diakonale sykehus; Tilgjengelig fra: <https://www.lids.no/avdelinger/tako-senteret/nasjonalt-kompetansesenter-for-oral-helse-ved-sjeldne-diagnoser/oralmotorikk/sikling/>
2. Barkoudah E. GL. Cerebral palsy: Overview of management and prognosis: UpToDate <http://www.helsebiblioteket.no/>; Oppdatert 11. juli 2019.
3. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. American family physician. 2004;69(11).
4. RELIS database 2013 spm. nr. 4720. RELIS Midt-Norge. Tilgjengelig fra: https://relis.no/sporsmal_og_svar/relisdb/4-4720.
5. Nordgarden H, P. Å. Sikling – en tverrfaglig utfordring TAKO-senteret. Lovisenberg Diakonale Sykehus. Tilgjengelig fra: <https://docplayer.me/333326-Sikling-en-tverrfaglig-utfordring-disposisjon-sjelden-medisinsk-tilstand-smt-tako-senteret-hvorfor-tako-senteret.html>
6. Nordgarden H, Storhaug K. Botulinumtoksin mot sikling--ikke helt problemfritt! Tidsskrift for den Norske legeforening. 2008;128(17):1985.
7. Produktomtale: Sialanar: European Medicines Agency; Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sialanar-epar-product-information_no.pdf
8. Zeller RS, Lee H-M, 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. Therapeutics clinical risk management. 2012;8:15.
9. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study. Archives of pediatrics adolescent medicine. 2000;154(12):1214-8.
10. 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. Archives of disease in childhood. 2018;103(4):371-6.
11. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering. 2015-2016.