



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Glycopyrronium (D-850)

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf.....	10
5.	Beschluss	13
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung.....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2	Nutzenbewertung	21
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1	Stellungnahme der Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel.....	31

5.2	Stellungnahme von Prof. Bechara, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum.....	46
5.3	Stellungnahme von Dr. med. Rapprich, Hautmedizin Bad Soden	50
5.4	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	55
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. Apfelbacher, Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg....	59
5.6	Stellungnahme von Priv.-Doz. Dr. med. Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ	63
5.7	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	68
D.	Anlagen.....	73
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	73
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	85

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Axhidrox mit dem Wirkstoff Glycopyrronium wurde am 1. August 2022 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Glycopyrronium ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 2. April 2020 beschlossen, gemäß § 35a Absatz 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Absatz 1 VerfO eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Glycopyrronium in der Indikation „axilläre Hyperhidrose“ zu veranlassen.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 29. Juli 2022 beim G-BA eingereicht. Am 1. August 2022 startete das Bewertungsverfahren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Glycopyrronium (D-850) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Glycopyrronium (D-850) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glycopyrronium (D-850) (Axidrox) gemäß Fachinformation

Axidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrronium (topische Therapie):

- eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Leitungswasseriontophorese

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Glycopyrronium sind zur Behandlung der Hyperhidrose grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Clostridium botulinum Toxin Typ A, Bornaprinhydrochlorid, Methantheliniumbromid, Methenamin, Phenol-Methanal-Harnstoff-Polykondensat-Natriumsalz sowie Salbeiblätter.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt zur Behandlung der Hyperhidrose die Leitungswasseriontophorese (gepulster Strom) in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet der (axillären) Hyperhidrose liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft empfiehlt zur Behandlung der primären axillären Hyperhidrose – unabhängig vom Schweregrad – ein stufenweises Vorgehen: Als erste Therapieoption wird eine topische Therapie mit Antiperspiranzen empfohlen. Die beste Evidenz liegt hier für Aluminiumchlorid-haltige Externa vor; zudem stellen diese die am meisten verwendeten topischen Therapeutika in der Versorgung dar. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) enthält beispielsweise Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen zur symptomatischen Behandlung der übermäßigen Schweißbildung (Hyperhidrosis). Als zweite Option wird die Leitungswasseriontophorese empfohlen. Als dritte Option wird in der Leitlinie eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A genannt. Die lokale Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A ist zur Behandlung der starken, fortbestehenden primären Hyperhidrosis axillaris zugelassen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Gemäß Zulassung kommt eine Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A somit erst nach Versagen einer topischen Therapie in Frage und stellt folglich keinen adäquaten Komparator für eine topische Therapie mit Glycopyrronium dar.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz werden somit für die schwere Form der primären axillären Hyperhidrose im Rahmen einer topischen Therapie Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen (mind. 15 %) und Leitungswasseriontophorese als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glycopyrronium (D-850) wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrronium legt der pharmazeutische Unternehmer den 1. Teil der Studie *Hyp1-18/2016* vor. Ergänzend stellt er zudem die Ergebnisse des 2. Teils dieser Studie sowie die Ergebnisse der Studie *Hyp-02/2015* dar.

Studie Hyp1-18/2016

Bei der Studie *Hyp1-18/2016* handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in die Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose, gemäß einem Hyperhidrosis Disease-Severity-Scale (HDSS)-Wert von 3 oder 4, eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 171 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert (Glycopyrronium N = 87, Placebo N = 84). Die Dauer der randomisierten Behandlungsphase mit Glycopyrronium oder Placebo betrug 4 Wochen (1. Teil der Studie). Anschließend konnten die Patientinnen und Patienten an einer offenen 1-armigen Extensionsstudie teilnehmen (2. Teil der Studie). An die in der Extensionsstudie geplante zusätzliche Behandlungsdauer von 68 Wochen schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen an. In die Extensionsstudie wurden außerdem weitere, neu rekrutierte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ebenfalls 72 Wochen behandelt und anschließend 4 Wochen nachbeobachtet wurden. Primärer Endpunkt war die absolute Veränderung der Schweißproduktion.

Studie Hyp-02/2015 (ergänzend dargestellt)

Die Studie *Hyp-02/2015* ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Glycopyrronium in 3 unterschiedlichen Dosen (0,5 %, 1 % und 2 %) eingesetzt wurde. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren zwischen 18 und 65 Jahre alt. Neben Patientinnen und Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose konnten auch solche mit moderater Erkrankungsschwere eingeschlossen werden, gemäß einem HDSS-Wert von 2 bis 4. Die Behandlungsdauer betrug 2 Wochen, gefolgt von 1 Woche Nachbeobachtung.

In den vorgelegten Studien (*Hyp1-18/2016* und *Hyp-02/2015*) erfolgte jeweils ein Vergleich von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Somit lassen sich aus diesen Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber einer aktiven Intervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Zudem ist auch die randomisierte Behandlungsdauer in beiden Studien mit 4 (*Hyp1 18/2016*) beziehungsweise 2 Wochen (*Hyp-02/2015*) in der vorliegenden Indikation zur Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.

Daten für einen indirekten Vergleich von Glycopyrronium gegenüber einer Intervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

In der Gesamtschau liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Der Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit

in der Indikation „zur topischen Behandlung Erwachsener mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose“ nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Axhidrox mit dem bekannten Wirkstoff Glycopyrronium.

Glycopyrronium ist zugelassen zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Leitungswasseriontophorese bestimmt.

Für die zu betrachtende Zielpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Daten der placebokontrollierten Studien *Hyp1-18/2016* und *Hyp-02/2015* vor. Aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber einer aktiven Intervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus diesen Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium ableiten. Zudem ist auch die randomisierte Behandlungsdauer in beiden Studien mit 4 (*Hyp1 18/2016*) beziehungsweise 2 Wochen (*Hyp-02/2015*) zur Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier sind aufgrund methodischer Schwächen der herangezogenen Studien mit Unsicherheit behaftet. Unter Berücksichtigung einer angepassten Spanne der Prävalenzrate (eigene Berechnungen) ergibt sich eine Anzahl von 73 000 bis 704 000 Patientinnen und Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose in der GKV-Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Anders als zugelassene Fertigarzneimittel unterliegen Rezepturarzneimittel im ambulanten Sektor der Regelung des § 135 SGB V. Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen zur Behandlung der Hyperhidrose waren bereits vor dem 1. Januar 1989 in der Versorgung etabliert, weshalb sie auch ohne Durchführung eines Bewertungsverfahrens nach § 135 SGB V grundsätzlich zu Lasten der GKV erbringbar sind. Die Inhaltsstoffe der Aluminiumchlorid-Rezepturen sind nach der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) nicht verschreibungspflichtig, weshalb diese Rezepturen dem gesetzlichen Verordnungsausschluss nach §§ 31 Absatz 1 Satz 1, 34 Absatz 1 Satz 1 SGB V unterliegen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur). Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V.

Zur Durchführung der Leitungswasseriontophorese wird ein Iontophoresegerät benötigt. Dabei handelt es sich um ein Hilfsmittel. Im GKV-Hilfsmittelverzeichnis sind in Produktgruppe 9 Leitungswasseriontophorese-Geräte gelistet (monophasisches Iontophoresegerät ionto+ (Pos.-Nr.: 09.30.01.1001))².

Für die Leitungswasseriontophorese lässt sich kein einheitlicher Erstattungsbetrag beziffern, da die tatsächlich entstehenden Kosten gemäß § 127 Absatz 1 SGB V unterschiedlich geregelt sind.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x alle 7 Tage -	104,3 -	1	104,3 -
	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0		365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Leitungswasseriontophorese	patientenindividuell unterschiedlich			

² <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/f4548503-5618-4e6f-abe4-b72e0564f0ac>

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glycopyrronium	4,4 mg	8,8 mg	4 x 2,2 mg	104,3 - 365,0	417,2 Hübe à 2,2 mg - 1 460,0 Hübe à 2,2 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Leitungswasseriontophorese	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glycopyrronium 50 g	1 CRE (124 Hübe)	67,16 €	1,77 €	5,30 €	60,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Leitungswasseriontophorese	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: CRE = Creme					

Stand Lauer-Tabax: 1. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Glycopyrronium eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glycopyrronium (D-850) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Glycopyrronium (D-850) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Dezember 2022; 4. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Glycopyrronium (D-850) (Schwere primäre axilläre Hyperhidrose)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycopyrronium (D-850) wie folgt ergänzt:**

Glycopyrronium (D-850)

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 16.02.2023 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juni 2022):

Axhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrronium (topische Therapie):

- eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Leitungswasseriontophorese

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glycopyrronium (D-850) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

ca. 73 000 bis 704 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glycopyrronium	202,17 € - 707,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³	
Leitungswasseriontophorese	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Glycopyrronium eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Glycopyrronium für die Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose eingesetzt werden können:

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

- *Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.*

³ Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst außerdem apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur). Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Glycopyrronium
(Schwere primäre axilläre Hyperhidrose)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycopyrronium wie folgt ergänzt:

Glycopyrronium

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juni 2022):

Axhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrronium (topische Therapie):

– eine aluminiumchloridhaltige Rezeptur (mindestens 15 %) oder Leitungswasseriontophorese

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose
ca. 73 000 bis 704 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glycopyrronium	202,17 € – 707,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹	
Leitungswasseriontophorese	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Glycopyrronium eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Glycopyrronium für die Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose eingesetzt werden können:

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst außerdem apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (aluminiumchloridhaltige Rezeptur). Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Glycopyrronium eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycopyrronium (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz (§16): Schwere primäre axilläre Hyperhidrose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glycopyrronium
- **Handelsname:** Axhidrox
- **Therapeutisches Gebiet:** Axilläre Hyperhidrose (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2a VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-850)

Modul 1

(PDF 401,29 kB)

Modul 2

(PDF 360,84 kB)

Modul 3

(PDF 687,11 kB)

Modul 4

(PDF 3,33 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,53 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Glycopyrronium (Axhidrox)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycopyrronium (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz (§16): Scleraxhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrronium (topische Therapie):

eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Leitungswasseriontophorese

Stand der Information: Mai 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 466,52 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glycopyrronium - 2022-08-01-D-850*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glycopyrronium (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz (§16): S
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Glycopyrronium (D-850)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel	21.11.2022
Prof. Bechara, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	17.11.2022
Dr. med. Rapprich, Hautmedizin Bad Soden	21.11.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	21.11.2022
Prof. Dr. Apfelbacher, Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg	22.11.2022
Priv.-Doz. Dr. med. Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ	22.11.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.11.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel						
Frau Dr. Berger	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Hipp	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Masur	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Schulze zur Wiesche	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Bechara, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum						
Prof. Dr. Bechara	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Dr. Rapprich, Hautmedizin Bad Soden						
Herr Dr. Rapprich	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Anton	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Kilic	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Apfelbacher, Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg						
Herr Prof. Dr. Apfelbacher	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Priv.-Doz. Dr. med. Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ						
Herr PD Dr. Schick	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Datum	21. November 2022
Stellungnahme zu	Glycopyrronium/Axhidrox
Stellungnahme von	<i>Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Bielefeld</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glycopyrronium ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose (PAHH). Die schwere PAHH ist eine stigmatisierende, die Lebensqualität massiv beeinträchtigende Erkrankung.</p> <p>Glycopyrronium schließt mit der ersten topischen Anwendung eines Anticholinergikums eine Versorgungslücke für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die nach einem Versagen der First-Line-Therapie Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) bisher medizinisch sinnvoll nur invasive Therapieoptionen zur Verfügung standen.</p> <p>Glycopyrronium verringerte in der pivotalen RCT nicht nur statistisch signifikant die Schweißproduktion, sondern erhöhte auch in erheblichem Maße die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.</p> <p>In der Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu der Einschätzung, ein Zusatznutzen sei nicht belegt. Die Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel widerspricht dieser Einschätzung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5 Z. 12	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hatte als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) oder Leitungswasseriontophorese festgelegt.</p> <p>Die Überprüfung der zVT seit Markteinführung von Axhidrox (Glycopyrronium) hat zu einer Neubewertung der Sachlage und damit zu einer teilweisen Revision der im Dossier dargelegten Position des Stellungnehmers geführt: Weder eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) noch eine Leitungswasseriontophorese können im Anwendungsgebiet „schwere primäre axilläre Hyperhidrose“ als zVT betrachtet werden.</p> <p>Ausschlaggebend hierfür ist die Indikationseinschränkung auf schwere Fälle der primären axillären Hyperhidrose (PAHH) (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2022). Nach übereinstimmender Rückmeldung aller konsultierten Experten hat diese Einschränkung zwei Facetten: 1. Die schwere PAHH ist schwer zu therapieren und 2. der betroffene Patient hat einen hohen Leidensdruck, d.h. die schwere PAHH ist schwer zu ertragen.</p>	<p>Die deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft empfiehlt zur Behandlung der primären axillären Hyperhidrose – unabhängig vom Schweregrad – ein stufenweises Vorgehen: Als erste Therapieoption wird eine topische Therapie mit Antiperspiranzen empfohlen. Die beste Evidenz liegt hier für Aluminiumchlorid-haltige Externa vor; zudem stellen diese die am meisten verwendeten topischen Therapeutika in der Versorgung dar. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) enthält beispielsweise</p>

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die schwere Therapiebarkeit ist dabei gleichzusetzen mit einem Versagen der Erstlinientherapie mit einer Aluminiumchlorid-haltigen Rezeptur (mindestens 15 %).</p> <p>Am 06.11.2018 hatte der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie eingeleitet, um den Therapiehinweis Botulinum A und B zu aktualisieren. Gegenstand des aktualisierten Therapiehinweises sollten dabei „die Indikationen Prophylaxe der chronischen Migräne und primäre Hyperhidrosis“ sein (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b). Botulinum Toxin A war zu diesem Zeitpunkt und seither unverändert u.a. zugelassen zur Behandlung „starker, fortbestehender primärer Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a).</p> <p>In diesem Beschluss beschrieb der G-BA die Versorgungssituation, wie sie sich bis zur Einführung von Glycopyrronium darstellte:</p> <p>„Zur Therapie der axillären Hyperhidrosis werden überwiegend lokale Verfahren eingesetzt, wie beispielsweise die Applikation topischer Antiperspirantien (u. a. Aluminiumchlorid-haltige Lösungen) oder Methoden wie eine lokale Exzision der Schweißdrüsen, thora-kale Sympathektomie und die subkutane</p>	<p>Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen zur symptomatischen Behandlung der übermäßigen Schweißbildung (Hyperhidrosis). Als zweite Option wird die Leitungswasseriontophorese empfohlen. Als dritte Option wird in der Leitlinie eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A genannt. Die lokale Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A ist zur Behandlung der starken, fortbestehenden primären Hyperhidrosis axillaris zugelassen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Gemäß Zulassung kommt eine Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A somit erst nach Versagen einer topischen Therapie in Frage und stellt folglich keinen adäquaten Komparator für eine topische Therapie mit Glycopyrronium dar.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz werden somit für die schwere Form der primären axillären Hyperhidrose im Rahmen einer topischen Therapie Aluminium-chlorid-haltige Rezepturen (mind. 15 %) und Leitungswasseriontophorese als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Saugkürettage der Axillen. Darüberhinaus sind auch die systemischen Anticholinergika Bornaprin und Methantheliniumbromid und zur Behandlung der Hyperhidrosis zugelassen.“</p> <p>Die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise schließen mit dem Absatz: „Vor einer Entscheidung für eine Therapie mit Botulinumtoxin A sollte ein Behandlungsversuch mit AC [i.e. eine 20%ige Aluminiumhydrochloridlösung, d. Autoren] durchgeführt werden. Operative Verfahren mit dem Ziel einer dauerhaften Lösung müssen erwogen und mit den Patienten als Alternativen diskutiert werden.“</p> <p>Mit dieser Aussage spiegelte der G-BA das etablierte Stufenschema wider, das in allen Fällen zunächst eine Erstlinientherapie mit einer Aluminiumchlorid-haltigen Rezeptur vorsieht. Und insbesondere gab der G-BA die nach wie vor gültige Interpretation der Indikationsstellung von Botulinumtoxin A wieder: Die Bedingung, dass die PAHH „mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann“ ist durch einen Behandlungsversuch mit einer 20%igen Aluminiumhydrochloridlösung erfüllt. Die Interpretation, dass zunächst auch ein Versuch mit jeder anderen topischen Therapie durchgeführt werden müsse, war und ist dagegen nicht sachgerecht.</p>	

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 02.06.2022 führte die Geschäftsstelle des G-BA aus, „dass eine zVT-Bestimmung grundsätzlich unter dem Blickwinkel erfolgt, dass die neue Therapie in der Versorgung nicht zur Verfügung steht.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b).</p> <p>Vor Einführung von Glycopyrronium wurden alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom Schweregrad zunächst mit einer Aluminiumchlorid-haltigen Rezeptur behandelt. Erst wenn es sich nachweislich um eine schwer therapiebare PAHH mit hohem Leidensdruck für die Patientinnen und Patienten handelte, wurden nachrangige Therapieoptionen in Erwägung gezogen.</p> <p>So eindeutig eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) auch bei einer schweren PAHH die Erstlinientherapie ist, so eindeutig ist eine Therapie mit Glycopyrronium in diesem Anwendungsgebiet eine nachgeordnete Therapieoption. Mit der Verfügbarkeit von Glycopyrronium stellt sich nun bei Therapieversagen auf eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) im Versorgungsalltag die konkrete Frage, ob direkt eine Behandlung mit Botulinum Toxin A oder zunächst eine mit Glycopyrronium durchgeführt werden sollte.</p> <p>Ein Vergleich von therapeutischen Optionen, die ausschließlich in verschiedenen Therapielinien eingesetzt werden, ist nicht</p>	

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sachgerecht und entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) ist keine zVT im Anwendungsgebiet.</p>	
<p>IQWiG, S. I.8 Z. 15- 18</p>	<p>Anmerkung: <i>„Der pU weicht teilweise von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, da er anstelle der Leitungswasseriontophorese eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A als 2. Option benennt. Dies begründet der pU mit der aus seiner Sicht mangelhaften Evidenz zum Einsatz der Leitungswasseriontophorese bei axillärer Hyperhidrose.</i></p> <p>Die vom G-BA in seiner Evidenzsynopse zur zVT-Bestimmung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a) zitierte S1-Leitlinie datiert vom 27.11.2017. Der G-BA bewertet die Methodik der Leitlinie analog zu anderen S1-Leitlinien: „Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für Patienten mit Hyperhidrose, wird die LL [i.e. Leitlinie, d. Autoren] jedoch ergänzend dargestellt.“ Hervorgehoben wird zudem, dass es keine</p>	

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systematische Literaturrecherche gab und die Leitlinie „keine Empfehlungen, sondern Schlussfolgerungen unterhalb der beschriebenen Therapieformen [gibt]“.</p> <p>Der aus der Leitlinie zitierte Absatz zur Leitungswasseriontophorese trägt den Titel „2.1.2. Leitungswasser-Iontophorese (bei palmarer und plantarer Hyperhidrose) und endet mit dem Fazit: „Die Leitungswasseriontophorese ist eine probate Intervention bei palmarer und plantarer Hyperhidrose. Um einen Therapieerfolg zu erreichen, muss sie als Dauertherapie angewandt werden.“ (Rzany et al. 2018). Diese Aussage legt implizit den Schluss nahe, dass die Leitungswasseriontophorese bei einer axillären Hyperhidrose keine probate Intervention darstellt.</p> <p>Der bereits zitierte G-BA-Beschluss vom 06.11.2018 nennt nicht einmal die Leitungswasseriontophorese als Option für die Behandlung der PAHH: „Zur Therapie der axillären Hyperhidrosis werden überwiegend lokale Verfahren eingesetzt, wie beispielsweise die Applikation topischer Antiperspirantien (u. a. Aluminiumchlorid-haltige Lösungen) oder Methoden wie eine lokale Exzision der Schweißdrüsen, thorakale Sympathektomie und die subkutane Saugkürettage der Axillen. Darüberhinaus sind auch die systemischen Anticholinergika Bornaprin und Methanthelinumbromid und zur Behandlung der Hyperhidrosis zugelassen.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a)</p>	

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In seiner Evidenzsynopse zur zVT-Bestimmung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a) zitiert der G-BA ausführlich aus dem systematischen Review von Stuart et al. (2021) (Stuart et al. 2021). Eine Aufstellung der in den Review aufgenommenen Studien zur Leitungswasseriontophorese wird im Anhang der Evidenzsynopse als Abbildung 3 wiedergegeben; keine der genannten Studien betreffen die axilläre Hyperhidrose. Tatsächlich resümieren die Autoren: „No valid evidence was found regarding the use of tap water iontophoresis for the treatment of axillary or plantar hyperhidrosis.“</p> <p>Der Einsatz der Leitungswasseriontophorese bei der schweren PAHH entspricht daher nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Leitungswasseriontophorese ist keine zVT im Anwendungsgebiet.</p>	
IQWiG, S. I.6 Z. 30-35	<p>Anmerkung: <i>„Da in den Studien Hyp1-18/2016 und Hyp-02/2015 ein Vergleich von Glycopyrronium gegenüber Placebo erfolgte, ist für die Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen beider Studien eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die vorliegende Evidenz ist daher nicht geeignet,</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.“</i></p> <p>Die Verfahrensordnung des G-BA beschreibt kein idealtypisches Verfahren für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels, das wie Glycopyrronium im Anwendungsgebiet eine neue Therapiestufe etabliert.</p> <p>Unter Berücksichtigung der o.g. Erwägungen wäre die dem Geist des AMNOG am ehesten entsprechende Vergleichstherapie zur topischen Behandlung mit Glycopyrronium eine Injektionsbehandlung mit Botulinum Toxin A. Eine direkte Vergleichsstudie würde aufgrund der unterschiedlichen Applikationsrouten mit einem hohen Verzerrungspotenzial und damit mit einer geringen Aussagesicherheit behaftet sein. Tatsächlich hielten Stuart et al. (2021) als Ergebnis ihres systematischen Reviews fest: “A total of 32 studies were eligible for critical appraisal. Only three studies – two clinical trials of glycopyrronium cloth (2.4%) and one trial of botulinum toxin A injections in axillary hyperhidrosis were rated as “low” RoB; both had SOE ratings of “moderate” for use in axillary hyperhidrosis – the highest rating included in this review.” Alle drei benannten Studien waren ausschließlich Placebo-kontrolliert (Stuart et al. 2021).</p>	<p>Die lokale Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A ist zur Behandlung der starken, fortbestehenden primären Hyperhidrosis axillaris zugelassen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Gemäß Zulassung kommt eine Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A somit erst nach Versagen einer topischen Therapie in Frage und stellt folglich keinen adäquaten Komparator für eine topische Therapie mit Glycopyrronium dar.</p> <p>In den vorgelegten Studien (<i>Hyp1-18/2016</i> und <i>Hyp-02/2015</i>) erfolgte jeweils ein Vergleich von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Somit lassen sich aus diesen Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber einer aktiven Intervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Zudem ist auch die randomisierte Behandlungsdauer in beiden Studien mit</p>

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorliegende Studie Hyp1-18/2016 ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium im Anwendungsgebiet abzuleiten.</p>	<p>4 (<i>Hyp1 18/2016</i>) beziehungsweise 2 Wochen (<i>Hyp-02/2015</i>) in der vorliegenden Indikation zur Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.</p>
<p>IQWiG, S. I.5 Z. 32-34 S. I.10 Z. 30-33</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>"Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen."</i></p> <p><i>„Neben dem fehlenden Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre auch die randomisierte Behandlungsdauer in beiden Studien mit 4 (<i>Hyp1-18/2016</i>) beziehungsweise 2 Wochen (<i>Hyp-02/2015</i>) in der vorliegenden Indikation zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht ausreichend.“</i></p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, auf welcher Grundlage das IQWiG eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen im Anwendungsgebiet ansetzt. Nach Maßgabe seiner Allgemeinen Methoden in der Version 6.1 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022) greift das IQWiG für die Arzneimittelbewertung „insbesondere auf Angaben in den</p>	<p>Die randomisierte Behandlungsdauer in beiden Studien ist mit 4 (<i>Hyp1 18/2016</i>) beziehungsweise 2 Wochen (<i>Hyp-02/2015</i>) in der vorliegenden Indikation zur Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.</p>

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden zurück.“ Zur PAHH gibt es eine solche Leitlinie nicht. Daher sollte der in den Allgemeinen Methoden vorangestellte Satz als Maßgabe gelten: „Bezüglich des Auswahlkriteriums Mindeststudiendauer orientiert sich das Institut primär an Standards bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit.“</p> <p>Mit Qbrexza™ wurde von der FDA bereits 2018 Glycopyrronium für die topische Behandlung der PAHH zugelassen (U.S. Food and Drug Administration 2018); der Zusatz „topisch“ ist bei diesem Wirkstoff sinnvoll, da Glycopyrronium in anderen Anwendungsgebieten inhaliert (Enerzair® Breezhaler® u.a (Novartis Pharma 2021)), injiziert (Robinul® (Esteve Pharmaceuticals GmbH 2022)) oder oral verabreicht (Sialanar® (Proveca GmbH 2022)) wird. Die Wirksamkeit von Qbrexza™ wurde wie für Axhidrox® in pivotalen RCT mit einer Studiendauer von vier Wochen nachgewiesen.</p> <p>Im schwedischen Public Assessment Report – Scientific Discussion zu Axhidrox® (Läkemedelsverket 2022) wurde explizit festgestellt: „The number of subjects included in the pivotal Phase 3 study and the duration of treatment are considered relevant.“</p> <p>Tatsächlich ist die Durchführung von vierwöchigen Studien Standard bei Anticholinergika für die Behandlung der Hyperhidrose (Stuart et al. 2020).</p>	

Stellungnehmer: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Bewertung der Evidenz muss berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Glycopyrronium auch Gegenstand der offenen Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b mit einer Gesamtbeobachtungszeit von 76 Wochen war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vorliegende Studie Hyp1-18/2016 ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium im Anwendungsgebiet abzuleiten.</p>	

Literaturverzeichnis

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel (2022): Fachinformation Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme, Stand 01.06.2022. Online verfügbar unter www.fachinfo.de.

Esteve Pharmaceuticals GmbH (2022): Fachinformation Robinul® zur Injektion. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011059>, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3568/2018-11-06_AM-RL-IV-SN_Botulinumtoxin-A-B.pdf, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6257/2019-12-19_AM-RL-IV_TH-Aufhebung-Botulinumtoxin_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022a): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2022-B-066 Glycopyrronium. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5941/2022-08-01_Informationen-zVT_Glycopyrronium_D-850.pdf, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022b): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-066 Glycopyrronium zur Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. Version 6.1. Köln. Online verfügbar unter <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Läkemedelsverket (2022): Public Assessment Report Scientific discussion Axhidrox (glycopyrronium bromide). SE/H/2141/01/DC. Online verfügbar unter https://docetp.mpa.se/LMF/Axhidrox%20,2%20mg_pumpning%20Cream%20ENG%20sPAR_09001bee82a09cba.pdf, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Novartis Pharma (2021): Fachinformation Enerzair® Breezhaler®. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023065>, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Proveca GmbH (2022): Fachinformation Sialanar® 320 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021993>, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

Rzany, Berthold; Bechara, Falk G.; Feise, Konstantin; Heckmann, Marc; Rapprich, Stefan; Wörle, Birgit (2018): Update of the S1 guidelines on the definition and treatment of primary hyperhidrosis. In: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 16 (7), S. 945–952. DOI: 10.1111/ddg.13579.

Stuart, Michael E.; Strite, Sheri A.; Gillard, Kristin Khalaf (2021): A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis. In: Journal of drug assessment 10 (1), S. 35–50. DOI: 10.1080/21556660.2020.1857149.

U.S. Food and Drug Administration (2018): Prescribing information QBREXZA. Online verfügbar unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210361lbl.pdf, zuletzt geprüft am 15.11.2022.

5.2 Stellungnahme von Prof. Bechara, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

Datum	17.11.2022
Stellungnahme zu	Glyopyrronium - 2022-08-01-D-850
Stellungnahme von	Prof. Dr. Falk G. Bechara, Universitätshautklinik Bochum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Falk G. Bechara, Universitätshautklinik Bochum*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden soll aus dem klinischen Versorgungsalltag in der Therapie der fokalen Hyperhidrose Stellungnahmen werden zur topischen Applikation von Glykopyrronium bei axillärer Hyperhidrose.</p> <p>In der alltäglichen klinischen Versorgung haben sich als First-Line Therapie topische Aluminium-Salze (AL-Salze) etabliert und bilden die erste Therapiestufe. AL-Salze sind seit Jahrzehnten im Einsatz, erprobt und es besteht ein hoher Erfahrungswert von ärztlicher Seite in der Applikation und der Substanz.</p> <p>Bei Therapieversagen zeigt sich für die axilläre Hyperhidrose aktuell ein Dilemma in der weiteren Wahl einer Therapie.</p> <p>Während für die palmo-plantare Hyperhidrose die Leitungswasser-Iontophorese etabliert ist und Anwendung findet, stellt der axilläre Bereich keine adäquate Lokalisation für dieses Verfahren dar. Hier sind vor allem Applikationsschwierigkeiten mittels Schwämmen zu nennen, und zum anderen hierdurch entstehende Gefahren wie kutane Verbrennungen.</p> <p>Die orale Applikation von Anticholinergika hat sich bei axillärer Hyperhidrose wegen fehlender Effektivität und systemischer Nebenwirkungen nicht bewährt und ist Einzelfällen vorbehalten, bei denen lediglich kurze situative Hyperhidrosien (z.B. Prüfungsstress) überbrückt werden müssen.</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass nach Therapieversagen von AL-Salzen der behandelnde Arzt vor der Entscheidung steht, eine invasivere Therapieform zu wählen, die aktuell entweder aus der intradermalen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Falk G. Bechara, Universitätshautklinik Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Injektion von Botulinumtoxin oder einer operativen Sanierung der axillären Region besteht.</p> <p>Es besteht im klinischen Alltag eine Therapielücke zwischen den AL-Salzen und den oben genannten beiden invasiveren Optionen.</p> <p>Das zugelassene topische Anticholinergikum kann somit als eine neue Therapiestufe angesehen und begrüßt werden, welche nach dem Versagen der AL-Salze und vor einer invasiveren Therapie zum Einsatz kommt. Hier besteht aktuell ein „Vakuum“ in der Therapiewahl.</p> <p>Aus klinischer Sicht bleibt es weiter sinnvoll, die AL-Salze als First-Line Therapie der axillären Hyperhidrose zu nutzen, da sie sich über Jahre bewährt haben und bis auf mögliche lokale Hautreaktionen sehr nebenwirkungsarm sind.</p> <p>Somit ergibt sich mit der neuen Therapiestufe First-Line die Applikation von AL-Salzen, bei Therapieversagen Second-Line die Applikation von topischen Anticholinergika und bei Therapieversagen dann die Entscheidung Third-Line zwischen einer Botulinumtoxin-Injektion oder einer lokalen chirurgischen Sanierung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Falk G. Bechara, Universitätshautklinik Bochum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme von Dr. med. Rapprich, Hautmedizin Bad Soden

Datum	19.11.2022
Stellungnahme zu	Glycopyrronium / Axhidrox
Stellungnahme von	Dr. Rapprich

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med.Stefan Rapprich, Hautmedizin Bad Soden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die gegenwärtig gültige Leitlinie enthält keine Therapiezuordnung in Abhängigkeit vom Schweregrad. Daher ist die Schweregradbestimmung nicht relevant. Das entspricht auch der Praxis: unabhängig vom Schweregrad besteht die First-Line-Therapie immer in der Anwendung von Aluminiumchlorid-Präparaten.	
<p>Für ein Medikament mit der Zulassung schwere primäre axilläre Hyperhidrose (PAHH) ist eine praxistaugliche Definition der schweren PAHH wichtig. Die Definition könnte lauten: Eine PAHH ist schwer, wenn die First-Line-Therapie mit Aluminiumchlorid-Präparaten (mind. 15%) versagt hat und ein HDSS-Grad 3-4 vorliegt.</p> <p>Die quantitative Messung der Schweißmenge kann zur Schweregradbestimmung nicht herangezogen werden. Sie ist nicht praktikabel, da nicht standardisiert, nicht Leitlinien-gerecht und ohne wissenschaftlich gesicherte Schwellenwerte. Ausserdem kann sie bei einer episodisch auftretenden Erkrankung wie der Hyperhidrosis nur eine Momentaufnahme darstellen und somit kann sie nicht repräsentativ sein.</p>	
<p>Topische Anticholinergika sind in der aktuellen Leitlinie noch nicht in die Therapieempfehlungen eingeordnet, da zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht verfügbar.</p> <p>Daher ist folgende Einordnung zu empfehlen:</p>	Die deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft empfiehlt zur Behandlung der primären axillären Hyperhidrose – unabhängig vom Schweregrad – ein stufenweises Vorgehen: Als erste Therapieoption wird eine topische Therapie mit Antiperspiranzen empfohlen. Die beste Evidenz liegt hier für Aluminiumchlorid-haltige Externa vor; zudem stellen diese die am meisten verwendeten topischen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Aluminiumchlorid-Präparate sind grundsätzlich First-Line-Therapie, eine Therapiedauer von 4 Wochen ist zu empfehlen um die Wirksamkeit zu beurteilen - Bei Versagen der First-Line-Therapie und HDSS-Grad 3 oder 4 liegt eine schwere PAHH vor, sodaß die Second-Line-Therapie indiziert ist. - Glycopyrronium (GP) ist als Second-Line-Therapie einzuordnen und auf dieser Stufe neben Botulinumtoxin indiziert. - Die Iontophorese wird bei PAHH nach Leitlinie nicht empfohlen und hat im Versorgungsalltag auch keine Relevanz. 	<p>Therapeutika in der Versorgung dar. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) enthält beispielsweise Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen zur symptomatischen Behandlung der übermäßigen Schweißbildung (Hyperhidrosis). Als zweite Option wird die Leitungswasseriontophorese empfohlen. Als dritte Option wird in der Leitlinie eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A genannt. Die lokale Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A ist zur Behandlung der starken, fortbestehenden primären Hyperhidrosis axillaris zugelassen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Gemäß Zulassung kommt eine Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A somit erst nach Versagen einer topischen Therapie in Frage und stellt folglich keinen adäquaten Komparator für eine topische Therapie mit Glycopyrronium dar.</p>
<p>GP-Studien mit Placebo als Komparator haben eine hohe Aussagekraft. GP-Studien mit Botulinumtoxin als Komparator hätten ein hohes Verzerrungspotential, da sich Applikationsarten deutlich unterscheiden (lokale Anwendung durch den Patienten selbst versus Injektion durch den Arzt).</p>	<p>In den vorgelegten Studien (<i>Hyp1-18/2016</i> und <i>Hyp-02/2015</i>) erfolgte jeweils ein Vergleich von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Somit lassen sich aus diesen Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber einer aktiven Intervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>
<p>Bezüglich der Studiendauer gibt es keine Vorgaben durch Leitlinien. Die regelhafte Studiendauer beträgt 4 Wochen. Das entspricht auch dem in der Praxis üblichen Kontrollintervall nach Verordnung einer antihidrotischen Therapie.</p>	<p>Zudem ist auch die randomisierte Behandlungsdauer in beiden Studien mit 4 (<i>Hyp1 18/2016</i>) beziehungsweise 2</p>

Stellungnehmer: Dr.med.Stefan Rapprich, Hautmedizin Bad Soden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wochen (<i>Hyp-02/2015</i>) in der vorliegenden Indikation zur Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med.Stefan Rapprich, Hautmedizin Bad Soden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	21. November 2022
Stellungnahme zu	Glycopyrronium/Axhidrox
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>zVT-Vorgabe im Hinblick auf zugelassenes Anwendungsgebiet überprüfen</u></p> <p>Der G-BA hatte als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Verfahren eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) oder Leitungswasseriontophorese festgelegt.</p> <p>Glycopyrronium ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Indikationsbeschränkung auf schwere Formen der Hyperhidrose stellt sich die Frage, ob Aluminiumchlorid als Therapieoption tatsächlich noch infrage kommt oder ob weitergehende Therapieoptionen angezeigt sind, zu denen insbesondere der Einsatz von Botulinumtoxin A gehört.</p> <p>In diesem Kontext sollte auch die Nennung der Leitungswasseriontophorese erneut überdacht werden. Leitungswasseriontophorese mag bei einer Hyperhidrose an Händen und Füßen im Tauchverfahren noch eine Relevanz haben, im Achselbereich wäre Leitungswasseriontophorese nur mit der Schwämmchenmethode durchführbar. Der G-BA wird daher gebeten, erneut zu überprüfen, ob eine Leitungswasseriontophorese eine praktische Relevanz bei der Anwendung im Bereich der Achsel aufweist und ob deren Einsatz ausreichend durch Evidenz abgesichert ist, um die Methode im konkreten Fall als zVT zu benennen.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Forderung einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen im Anwendungsgebiet nicht sachgerecht</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, zur Bewertung des Zusatznutzen im aktuellen Verfahren nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen heranzuziehen.</p> <p>Den Bewertungsunterlagen ist nicht zu entnehmen, auf welcher Grundlage das IQWiG eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen im Anwendungsgebiet verlangt. Die entsprechenden Studien wurden im Rahmen der Zulassung von den Behörden akzeptiert. Den Allgemeinen Methoden des IQWiG in der Version 6.1 ist im Kapitel 3.2.3 folgende Aussage zu entnehmen: <i>„Bezüglich des Auswahlkriteriums Mindeststudiendauer orientiert sich das Institut primär an Standards bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit.“</i></p>	<p>Die randomisierte Behandlungsdauer ist in beiden Studien mit 4 (<i>Hyp1 18/2016</i>) beziehungsweise 2 Wochen (<i>Hyp-02/2015</i>) in der vorliegenden Indikation zur Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Apfelbacher, Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Datum	19.11.2022
Stellungnahme zu	Glycopyrronium/AxHidro
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Christian Apfelbacher PhD</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Apfelbacher PhD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Fragestellung und zweckmäßigen Vergleichstherapie wird angemerkt, dass weder eine Aluminiumchlorid-haltige (mindestens 15%) Rezeptur noch die Leitungswasseriontophorese für die Nutzenbewertung von Glycopyrronium als zweckmäßige Vergleichstherapien betrachtet werden können.</p> <p>Die Zulassung von Glycopyrronium für schwere primäre axilläre Hyperhidrose macht es überhaupt erst notwendig, Kriterien für die Einschätzung des Schweregrades zu reflektieren. Die S1-Leitlinie zur primären Hyperhidrose (Rzany et al. 2017) ordnet Therapien nicht nach Schweregrad zu. Gravimetrische Messungen zur Einschätzung des Schweregrades sind nicht alltagstauglich. Eine alltagstaugliche Alternative stellt die Einschätzung des Schweregrades über die Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) dar. Bei den Ausprägungen 3 („Mein Schwitzen ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt mich häufig in meinen Alltagsaktivitäten“) und 4 („Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinträchtigt mich immer in meinen Alltagsaktivitäten“) kann von einer schweren Hyperhidrose ausgegangen werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Therapie mit Aluminiumchlorid (AICI) für jeden Schweregrad der Hyperhidrose immer die Therapie erster Wahl darstellt. Glycopyrronium kommt überhaupt erst in Frage, wenn mit Aluminiumchlorid kein Therapieerfolg erzielbar ist. Das Therapieversagen mit AICI ist damit indikativ für das Bestehen einer schweren Form der Hyperhidrose. AICI kann damit nicht selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet werden. Für die Leitungswasseriontophorese liegt keine ausreichende Evidenz für die Behandlung der primären axillären Hyperhidrose vor (Stuart et al.</p>	<p>Die deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft empfiehlt zur Behandlung der primären axillären Hyperhidrose – unabhängig vom Schweregrad – ein stufenweises Vorgehen: Als erste Therapieoption wird eine topische Therapie mit Antiperspiranzien empfohlen. Die beste Evidenz liegt hier für Aluminiumchlorid-haltige Externa vor; zudem stellen diese die am meisten verwendeten topischen Therapeutika in der Versorgung dar. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) enthält beispielsweise Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen zur symptomatischen Behandlung der übermäßigen Schweißbildung (Hyperhidrosis). Als zweite Option wird die Leitungswasseriontophorese empfohlen. Als dritte Option wird in der Leitlinie eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A genannt. Die lokale Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A ist zur Behandlung der starken, fortbestehenden primären Hyperhidrosis axillaris zugelassen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Gemäß Zulassung kommt eine Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A somit erst nach Versagen einer topischen Therapie in Frage und stellt folglich keinen adäquaten Komparator für eine topische Therapie mit Glycopyrronium dar.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Apfelbacher PhD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2021). Sie wird entsprechend auch in der S1-Leitlinie zwar für die plantare und palmare, nicht aber für die axilläre Form der Hyperhidrose empfohlen (Rzany et al. 2017). Somit ist auch die Leitungswasseriontophorese kein geeigneter Komparator für die Nutzenbewertung.</p>	
<p>Zur festgestellten Nicht-Eignung der Studien Hyp1-18/2016 sowie Hyp-02/2015 für die Nutzenbewertung ist anzumerken, dass wie oben dargestellt aktiv kontrollierte Studien gegen AICI oder Leitungswasseriontophorese von vorne herein für die Indikation der schweren primären axillären Hyperhidrose nicht sinnvoll wären, weil wie oben dargestellt weder AICI noch die Leitungswasseriontophorese als zweckmäßige Vergleichstherapien in Frage kommen. Solche Studien wären zudem aufgrund der unterschiedlichen Applikationsrouten kaum vollständig zu verblinden, insofern bestünde ein Verzerrungspotential. Die pivotale, placebokontrollierte Studie zu Glycopyrronium zeigt starke Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei primärer schwerer axillärer Hyperhidrose. Die Effekte dieser neuen Therapieoption auf einen sehr relevanten patientenbezogenen Endpunkt sollten im Kontext der Nutzenbewertung gewürdigt werden.</p>	<p>In den vorgelegten Studien (<i>Hyp1-18/2016</i> und <i>Hyp-02/2015</i>) erfolgte jeweils ein Vergleich von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Somit lassen sich aus diesen Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber einer aktiven Intervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Zudem ist auch die randomisierte Behandlungsdauer in beiden Studien mit 4 (<i>Hyp1 18/2016</i>) beziehungsweise 2 Wochen (<i>Hyp-02/2015</i>) in der vorliegenden Indikation zur Ableitung eines Zusatznutzens zu kurz.</p> <p>Daten für einen indirekten Vergleich von Glycopyrronium gegenüber einer Intervention der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p>
<p>Zur nicht ausreichenden randomisierten Behandlungsdauer von 4 (<i>Hyp1-18/2016</i>) bzw. 2 (<i>Hyp-02/2015</i>) Wochen ist anzumerken, dass mir keine Empfehlung bekannt ist, die eine Mindestdauer von 24 Wochen für die Ableitung eines Zusatznutzens vorsehen würde. Es fehlt eine Begründung für diesen Zeitraum. Die Wirkung von Glycopyrronium setzt unmittelbar ein. Ein Behandlungszeitraum von 4 Wochen entspricht dem Versorgungsalltag. Nach 4 Wochen wird üblicherweise bei fehlendem Wirkeintritt ggf. eine Therapieumstellung erwogen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Apfelbacher PhD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme von Priv.-Doz. Dr. med. Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ

Datum	21.11.2022
Stellungnahme zu	Glycopyrronium / Axhidrox
Stellungnahme von	Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die primäre Hyperhidrose ist eine Störung der Steuerung des Schwitzens im vegetativen Nervensystem und hat einen genetischen Hintergrund. Die primäre axilläre Hyperhidrose stellt somit eine chronische Erkrankung dar. Betroffene erwarten eine Behandlung, die wenig invasiv und schmerzarm einen effektiven Behandlungserfolg bringt und dabei die allgemeine Lebensführung nicht stört oder beeinträchtigt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A22-82, Seite I.5, Zeile 13	<p>Anmerkung:</p> <p>Bislang werden Hyperhidrosepatienten nach einem Stufenschema behandelt, beginnend mit hoch dosiertem Aluminiumchlorid (15-20 %ige AlCl₃-Lösung). Ein Schweregrad der Erkrankung wird in der ambulanten Erstvorstellung i.d.R. nicht erhoben, die Patienten werden unabhängig von der Schwere ihrer Symptomatik mit AlCl₃ anbehandelt. Eine Wiedervorstellung erfolgt üblich nach 4 Wochen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AlCl₃ ist grundsätzliche Ersttherapie der primären axillären Hyperhidrose</p> <p>Besteht nach 4 Wochen keine zufriedenstellende Wirkung ist dies als diagnostisches Kriterium zu sehen, die Hyperhidrose als schwer zu beurteilen. Nach 4 Wochen wird bei Nichtwirkung von Patienten eine neue Therapiestufe erwartet.</p>	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine ergänzende Feststellung der Schwere der Hyperhidrose ist der Hyperhidrosis disease severity scale HDSS. Werte von 3 und 4 stehen für eine schwere Hyperhidrose.	
Seite I.5, Zeile 13	<p>Anmerkung: AlCl (mind. 15%ig) und Leitungswasseriontophorese sind keine zweckmäßigen Vergleichstherapien</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die aktuelle S1-Leitlinie gruppiert Glycopyrronium nicht therapieschematisch ein. Glycopyrronium ist bei schwerer primärer axillärer Hyperhidrose eine neue Therapiestufe und so nicht Erst- sondern Zweittherapie. Sie schiebt sich damit zwischen AlCl und Botulinum, das mit Einführung von Glycopyrronium als Dritttherapie zu sehen ist.</p> <p>Leitungswasseriontophorese ist an der Achsel weitaus schlechter wirksam als an Händen und Füßen und zweigt häufig Hautreizungen bis hin zur Verbrennung. Sie hat in der Behandlung der axillären Hyperhidrose keine Relevanz.</p>	<p>Die deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft empfiehlt zur Behandlung der primären axillären Hyperhidrose – unabhängig vom Schweregrad – ein stufenweises Vorgehen: Als erste Therapieoption wird eine topische Therapie mit Antiperspiranzen empfohlen. Die beste Evidenz liegt hier für Aluminiumchlorid-haltige Externa vor; zudem stellen diese die am meisten verwendeten topischen Therapeutika in der Versorgung dar. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) enthält beispielsweise Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen zur symptomatischen Behandlung der übermäßigen Schweißbildung (Hyperhidrosis). Als zweite Option wird die Leitungswasseriontophorese empfohlen. Als dritte Option wird in der Leitlinie eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A genannt.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schick, Deutsches Hyperhidrosezentrum DHHZ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.5, Zeile 16	<p>Anmerkung: Botulinumtoxin A ist derzeit indiziert nach erfolgloser Therapie mit AICI</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Mit zur Verfügung stehendem Glycopyrronium bleibt Botulinumtoxin weiterhin nach Versagen einer topischen Therapie mit AICI einsetzbar. Botulinumtoxin wird im Behandlungsalltag mit Glycopyrronium konkurrieren. Vielmehr bildet zukünftig Glycopyrronium zwischen AICI und Botulinum eine neue Therapiestufe.</p>	<p>Die lokale Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A ist zur Behandlung der starken, fortbestehenden primären Hyperhidrosis axillaris zugelassen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Gemäß Zulassung kommt eine Injektion mit Clostridium botulinum Toxin Typ A somit erst nach Versagen einer topischen Therapie in Frage und stellt folglich keinen adäquaten Komparator für eine topische Therapie mit Glycopyrronium dar.</p>

Literaturverzeichnis

-

5.7 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Glycopyrronium (Axidrox)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Glycopyrronium (Axhidrox) von Dr. August Wolf GmbH & Co. KG Arzneimittel veröffentlicht.</p> <p>Glycopyrronium ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose. Bei Glycopyrronium handelt es sich um einen bekannten Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mindestens 15 %) oder Leitungswasseriontophorese fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, welche die zweckmäßige Vergleichstherapie umsetzt. Wegen der Reduktion der Schweißproduktion und der verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität beansprucht der Hersteller im Dossier einen Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Glycopyrronium (D-850)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. Dezember 2022

von 10:59 Uhr bis 11:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel:**

Frau Dr. Berger

Herr Prof. Dr. Hipp

Frau Dr. Masur

Herr Dr. Schulze zur Wiesche

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum (RUB):**

Herr Prof. Dr. Bechara

Angemeldeter Teilnehmender für die **Hautmedizin Bad Soden:**

Herr Dr. Rapprich

Angemeldeter Teilnehmender für die **Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (OVGU):**

Herr Prof. Dr. Apfelbacher

Angemeldeter Teilnehmender für das **Deutsche Hyperhidrosezentrum (DHHZ):**

Herr PD Dr. Schick

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Frau Dr. Kilic

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, somit Anhörungstag: Wir sind jetzt beim Wirkstoff Glycopyrronium. Das ist ein §-16-Verfahren, bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Oktober dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, eine Stellungnahme eingereicht hat. Außerdem haben Herr Professor Bechara, Klinik für Dermatologie der Ruhr-Universität Bochum, Herr Dr. Rapprich, Hautmedizin Bad Soden, Herr Professor Dr. Apfelbacher, Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung aus Magdeburg, Herr Privatdozent Dr. Schick vom DHHZ, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen eingereicht.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel sind Herr Dr. Schulze zur Wiesche, Frau Dr. Masur, Herr Professor Dr. Hipp und Frau Dr. Berger zugeschaltet. Herr Professor Dr. Bechara aus Bochum fehlt noch. Zugeschaltet sind zudem Herr Dr. Rapprich, Herr Professor Apfelbacher und Herr Dr. Schick. – Herr Schick, bei mir steht hier noch, dass Ihre Offenlegungserklärung fehlt. Das ist normalerweise Voraussetzung, um an der Anhörung teilzunehmen. Ich würde Sie bitten, sie unmittelbar nach der Anhörung nachzureichen; dann brauchen wir uns hier nicht in formale Diskussionen zu verstricken.

(PD Dr. Schick: Ich habe Sie Ihnen zugesandt!)

Außerdem sind Frau Dr. Kilic und Herr Anton vom BPI und Herr Bussilliat vom vfa zugeschaltet.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. – Herr Dr. Schulze zur Wiesche, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Schulze zur Wiesche (Wolff): Guten Morgen zusammen! Vielen Dank, Herr Professor Hecken, auch für die Möglichkeit, hier unsere Position für die Dr. Wolff-Gruppe vorzustellen. Ganz kurz vielleicht noch ein paar Worte zum Team: Frau Dr. Masur vertritt die klinische Entwicklung, Frau Dr. Berger die Dermatologie, und Herr Professor Hipp hat uns bei der Dossiererstellung geholfen.

Schwitzen ist eine lebenswichtige Funktion zur Regulierung unserer Körpertemperatur. Hyperhidrose erkrankte allerdings schwitzen übermäßig stark, impulsartig, und zwar ohne jeglichen Grund, das heißt, ohne jegliche Körperanstrengung oder klimatische Belastung. Bei der axillären primären Hyperhidrose handelt es sich daher um eine stigmatisierende neurologische Erkrankung, die zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen führt.

So beschreibt zum Beispiel die österreichische Sprecherin einer Patientengruppe ihre Jugend wie folgt: Im Alter von 6 Jahren verschwamm die Tinte auf ihrem Blatt in der Schule aufgrund des tropfenden Schweißes. Als sie im Turnunterricht vorturnen musste, stand sie am Anfang bereits in einer Schweißlache vor der versammelten Klasse. Und als junge Dame, als Jugendliche, war sie, bevor es mit der Tanzschule losging, schon völlig schweißdurchnässt. – Sie können sich vorstellen, dass ein solches Verhalten natürlich zu einer Menge Ausweichreaktionen führt und auch die Berufswahl später deutlich beeinflusst.

Eine ähnliche Geschichte zum Beispiel berichtete auch „Der Spiegel“ 2010 in einer Reportage mit dem Titel „Eine Frau in Auflösung“. Eine junge Dame wird beschrieben, die von ihren Kollegen aufgrund dieser immensen feuchten Ausdunstungen als „Spider Woman“ bezeichnet

worden ist. Der Leidensdruck ist dann häufig so hoch, dass die Betroffenen selbst zu operativen Behandlungen greifen, zum Beispiel dem chirurgische Entfernen von Schweißdrüsen oder auch der Durchtrennung von Nerven; denn aluminiumchloridhaltige Rezepturen, auch > 15 Prozent, helfen bei diesen schweren Fällen in der Regel nicht, und beim Versagen einer Therapie mit Aluminiumsalzen kommt dann nur eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A oder ein chirurgischer Eingriff infrage.

Glycopyrronium schließt also nun als topisch angewendetes Anticholinergikum eine Versorgungslücke insbesondere für diejenigen Patienten, die nach dem Versagen der First-Line-Therapie mit aluminiumchloridhaltigen Rezepturen mit > 15 Prozent medizinisch sinnvoll nur mit einer invasiven Therapieoption behandelt werden konnten. So wurde die Entwicklung dieses Arzneimittels auch von praktizierenden Medizinern an uns herangetragen; denn Glycopyrronium wird nicht als Alternative zu Aluminiumsalzen verwendet, sondern nur dann, wenn mit diesen kein ausreichender Behandlungserfolg erzielt werden konnte. Das spiegeln auch die Absatzzahlen der ersten Monate klar wider.

Die Aluminiumsalze bleiben daher auch bei schweren Fällen der primären axillären Hyperhidrose die First-Line-Behandlung und befinden sich damit auf einer vorgeschalteten Therapiestufe zu Glycopyrronium. Die Leitungswasseriontophorese hingegen ist insbesondere bei der axillären Form der primären Hyperhidrose keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher sind sowohl Aluminiumchlorid als auch Leitungswasseriontophorese keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrronium.

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen sind keine vollständig verblindeten direkten Vergleichsstudien zwischen Glycopyrronium und Botulinumtoxin A durchführbar. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials würde eine solche Studie keine belastbare Aussage bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit zulassen.

Die Wirksamkeit wurde in einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit der schweren Form der primären axillären Hyperhidrose durchgeführt. Als Einschlusskriterien wurden sowohl die gravimetrische Bestimmung der Schweißmenge als auch der Leidensdruck der Patienten abgefragt. Der Leidensdruck wurde mit dem sogenannten HDSS, dem Hyperhidrosis Disease Severity Scale, abgefragt. Eingeschlossen wurden hier nur die Grade 3 und 4. Beim Grad 4 sagt diese Scale zum Beispiel aus: Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinflusst mich immer in meinen Alltagsaktivitäten.

Bereits nach vier Wochen gab es sowohl eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität als auch eine Reaktion der Schweißmenge. In einer offenen Phase-IIIb-Studie wurden 518 Patienten über 18 Monate behandelt, und selbst nach einer reduzierten Anwendungsdosis nach vier Wochen verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität weiter erheblich.

Glycopyrronium wird seit langer Zeit systemisch als Wirkstoff verwendet, und bis auf die zu erwartende Mundtrockenheit waren die Nebenwirkungen von Glycopyrronium nahezu auf Placeboniveau. Die Ergebnisse der Studie bestätigen den Anspruch auf einen quantifizierbaren Zusatznutzen. – Ich danke recht herzlich für die Aufmerksamkeit und freue mich jetzt auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Schulze zur Wiesche.

Ich stelle jetzt noch für das Protokoll fest, dass Herr Professor Dr. Bechara vom Uniklinikum der Ruhr-Universität Bochum zwischenzeitlich auch zugeschaltet ist. – An Sie richte ich auch noch die herzliche Bitte, Herr Professor Bechara: Ihre Offenlegungserklärung fehlt noch; die müssten Sie irgendwann im Laufe des Tages noch nachreichen – die kann man ja auch digital ausfüllen –, damit wir die haben, damit ich Sie jetzt auch zu Wort kommen lassen darf. Das wäre mir ganz, ganz wichtig.

Jetzt habe ich eine Wortmeldung: Herr Dr. Rapprich hat sich gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Rapprich (Hautmedizin Bad Soden): Zunächst zu meiner Person: Ich bin Dermatologe und beschäftige mich naturgemäß seit 30 Jahren mit der Hyperhidrosis. Das ist ein Krankheitsbild, das in unser Fachgebiet fällt, und die Patienten mit allen Schweregraden zu versorgen, ist unser tägliches Geschäft. Ich biete in der Praxis alle Verfahren an, außer der Sympathektomien, habe wissenschaftlich dazu gearbeitet und bin auch in der Leitliniengruppe.

Ich schließe mich den Ausführungen von Herrn Schulze zur Wiesche an, möchte allerdings noch auf ein paar spezielle Punkte hinweisen, die ich bereits in meiner schriftlichen Stellungnahme geäußert habe. Für mich als Praktiker ist Aluminiumchlorid immer First-Line-Therapie, unabhängig vom Schweregrad. In zwei Drittel der Fälle funktioniert das nicht – entweder zu starke Nebenwirkungen oder Unwirksamkeit –, sodass wir dann in der Second Line bisher nur die Möglichkeit hatten, Botox oder die Operation anzubieten. Jetzt haben wir Glycopyrroniumbromid und sind dankbar, dass wir sozusagen einen zweiten Schritt in der Therapieeskalation anschließen können.

Dann ist für die Praxis wichtig: Was ist eine schwere Hyperhidrosis? Sie ist für uns dann schwer, wenn das Aluminiumchlorid versagt hat und wenn ein HDSS-Grad 3 bis 4 vorliegt. Diese quantitativen Messungen, die immer wieder verlangt werden, sind in der Praxis untauglich. Die Hyperhidrosis ist episodisch; der Patient kommt in die Praxis, und dann ist es halt gerade trocken: Dann ist die Messung nicht repräsentativ.

Aus meiner Sicht ist Glycopyrroniumbromid eben als Second-Line einzuordnen, nachdem Aluminiumchlorid zumindest vier Wochen versucht wurde und wenn eben ein HDSS-Grad 3 oder 4 vorliegt. Die Iontophorese ist laut Leitlinie für die axilläre Hyperhidrosis nicht empfohlen und ist auch hier nicht relevant.

Studien mit Glycopyrroniumbromid gegen Placebo als Komparator haben selbstverständlich eine hohe Aussagekraft, Studien gegenüber anderen Verfahren wie Botulinumtoxin haben natürlich die Schwierigkeit, dass da eine andere Applikation erfolgt. Das ist in Doppelblindstudien sicherlich schwierig durchzuführen. Was die Studiendauer betrifft, haben wir auch seitens der Leitlinie keine Vorgaben. In der Praxis ist dieses Vier-Wochen-Intervall sinnvoll und anzuraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Schick. – Bitte schön, Herr Schick.

Herr PD Dr. Schick (DHHZ): Ich möchte mich zunächst entschuldigen, dass meine Erklärung bei Ihnen nicht ankam. Ich hatte sie zusammen mit meiner Stellungnahme am 22. November zugesandt; ich werde sie gleich im Anschluss noch einmal schicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, schicken Sie sie einfach noch mal.

Herr PD Dr. Schick (DHHZ): Mein Name ist Christoph Schick. Ich sitze in München, ich habe vor 17 Jahren ein Behandlungszentrum für stark schwitzende Menschen gegründet, und ich komme ursprünglich aus der Chirurgie der Uni Erlangen. In Erlangen saß, bis sich dies leider mit dem Ordinariatswechsel verschob, Professor Neundörfer, der Gralshüter der Forschung am vegetativen Nervensystem, dem ich mich auch seit 25 Jahren verschrieben habe.

Die Menschen, die zu uns kommen, sind von einem leider erblichen Leiden geplagt. Wir konnten das vor zwei Jahren publizieren. Zusammen mit Freunden aus der Psychobiologie und Verhaltensgenetik in Trier konnten wir Genorte dieser betroffenen Familien identifizieren, sodass wir sagen können: Die Hyperhidrose ist ein genetisches Leiden. Dies bedeutet für die Betroffenen insofern natürlich, dass sie es in ihrem Leben nicht loswerden.

Alle vor mir sitzenden Patienten, wie gerade schon ein bisschen angesprochen, haben schwarze Kleidung an, sie haben die Arme angelegt, sie schämen sich. Sie erzählen, dass sie, wenn sie einkaufen gehen, immer gleich drei vom selben T-Shirt nehmen, damit sie auch tagsüber mal am Arbeitsplatz wechseln können, ohne dass es auffällt. Und sie sitzen nicht nur

so da mit den großen Schwitzflecken, sondern sagen: Das, schauen Sie, passiert mir auch im Winter: Da draußen ist es kalt, ich stehe an der Bushaltestelle, während es schneit, und merke, wie es mir am Körper herunterläuft. Oft sage ich: Schwitzen im Winter ist fast schon die Diagnose; denn alle hören auf zu schwitzen, die Betroffenen natürlich nicht, weil sie einen Fehler in einer Steuerung des Schwitzens haben.

Ich darf aber auch ergänzen, dass meine Patienten sehr häufig die Verunsicherung über die Aluminiumpräparate zum Ausdruck bringen, die sie natürlich allesamt verwendet haben. Der Satz: „Da habe ich mir schon alles darunter geschmiert, was es gibt“, kommt ja jedes Mal. Aber auch, wenn wir inzwischen wissen, dass dieser Problemfall Aluminium in den Deos mehr auf Mikroverletzungen bei Rasur zurückzuführen ist, so haben wir trotzdem die Verunsicherung in der Bevölkerung. Kommt noch Geruch dazu, ist ja ohnehin der Kampf gegen Bakterien aussichtslos. Hier hilft wirklich nur, weniger zu schwitzen, damit die Bakterien Fettsäuren im Schweiß gar nicht erst zersetzen können.

Deswegen plädiere ich natürlich sehr für ein Medikament, das diese große Lücke füllt, die wir zwischen den „Ich trage nur ein bisschen auf“ und dem „Wir wetzen schon die Messer“, was mir als Chirurg natürlich zutiefst innewohnt, haben. Das ist eine Frage, die wir immer gestellt bekamen: „Gibt es nichts dazwischen, was möglichst einfach ist und noch möglichst weit weg von einer Operation?“ – Wir haben jetzt das Medikament im Einsatz, was schon enormen Anklang gefunden hat und bereits zu einer wirklich großen Zahl von Rezeptausstellungen geführt hat: viele, viele Hunderte. Ich kann aus den Rückmeldungen wirklich nur berichten, dass wir dieses Medikament jetzt offensichtlich gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt erhält Herr Apfelbacher das Wort, anschließend Herr Bechara. Ich möchte aber auch die Bänke ermuntern, die Patientenvertretung, vielleicht mal Fragen zu stellen, denn die Stellungnahme haben wir ja alle gesehen. Aber ich lasse Sie dann trotzdem selbstverständlich zu Wort kommen. – Herr Apfelbacher, bitte.

Herr Prof. Dr. Apfelbacher (OVGU): Mein Name ist Christian Apfelbacher. Ich bin Professor für Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung an der Technischen Universität Magdeburg und beschäftige mich seit vielen Jahren mit patientenrelevanten Endpunkten, Patient reported Outcomes, speziell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ergänzend zu meiner Stellungnahme möchte ich auf den Leidensdruck der durch die Hyperhidrose erzeugten Belastung noch einmal aus Sicht der Lebensqualitätsforschung eingehen. Wir haben Analysen durchgeführt, die auch mit dem Dossier eingereicht wurden und dazu Daten aus der Phase-IIIb-Studie verwendet. In die Analysen gingen Daten von 357 Patientinnen und Patienten ein. Es wurde nicht nur der HidroQoL zur Erfassung von spezifischen Lebensqualitätsdaten zur Hyperhidrose eingesetzt, sondern auch der Dermatology Life Quality Index. Das ist ein hauterkrankungsspezifischer Fragebogen, der seit Jahrzehnten etabliert ist, in dem man sehr gut die gesundheitsbezogene Lebensqualität einschätzen und mit anderen Hauterkrankungen vergleichen kann.

Der Mittelwert lag hier bei 12 Punkten bei einer Gesamt-Range von 0 bis 30. Wenn man das mit anderen Hauterkrankungen vergleicht, zum Beispiel der Psoriasis und dem atopischen Ekzem, das heißt, mit Daten aus anderen Studien, dann sieht man, dass die Patientinnen und Patienten mit Hyperhidrose hier hinsichtlich ihrer Lebensqualitätseinschränkung teilweise sogar schwerer betroffen sind als vergleichbare Kollektive von Patientinnen und Patienten mit Psoriasis oder atopischem Ekzem.

Das ist jetzt ein bisschen kompliziert, aber der DLQI wurde eingeteilt in sogenannte Schweregradbänder. Wenn man das mit den Daten macht, die wir ausgewertet haben, dann sieht man, dass über 50 Prozent der Personen, die wir untersucht haben, in die Kategorie mit sehr stark oder extrem starker Beeinträchtigung einsortiert werden konnten. Nimmt man die mittelgradige Beeinträchtigung hinzu, dann ist es sogar so, dass 78 Prozent der erkrankten

Personen entweder mittelschwer, sehr schwer oder extrem schwer in der Lebensqualität eingeschränkt waren.

Damit ist klar, dass die Hyperhidrosis eine wirklich sehr stark beeinträchtigende Erkrankung darstellt. Ob neue Therapieoptionen wie GPB können hier eine Hoffnung für die Betroffenen geben und sollten entsprechend eingesetzt werden, auch aus Sicht der Lebensqualitätsforschung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Apfelbacher. – Jetzt habe ich Herrn Professor Bechara, Bochum.

Herr Prof. Dr. Bechara (RUB): Ich persönlich wollte einfach noch einmal aus dem klinischen Alltag an der Universitätshautklinik in Bochum berichten. Ich beschäftige mich ebenfalls seit jetzt knapp 20 Jahren mit der Hyperhidrose, vor allen Dingen mit den schweren Fällen. Wir haben auch einen Schwerpunkt in der operativen Versorgung dieser Patienten.

Ich möchte noch mal auf zwei Punkte eingehen. Das ist zum einen die auch von den Kollegen angesprochene, uns im Alltag täglich begegnende Lücke der Versorgung nach Versagen des Aluminiumsalzes. Ich kann das nur immer wieder betonen, weil die nächststärkere zurzeit verfügbare Methode – wir haben das gerade vom Kollegen Rapprich gehört – entweder die invasive Injektion mit Botulinumtoxin oder sogar – einen Schritt weiter – das Operieren ist, also das lokoregionäre Operieren, die Resektion von Anteilen oder das Absaugen von Schweißdrüsen.

Was uns vor Probleme stellt, ist einfach der Umstand, dass die beschriebenen theoretischen Alternativen – sprich: die Leitungswasseriontophorese oder auch die orale Applikation – bei der axillären Hyperhidrose weder ausweislich von Studien noch der klinischen Routine erfolgversprechend sind. Das stellt uns vor große Probleme. Wir sehen, dass die für die Hand- und Fußschwitzer wirklich gut funktionierende Leitungswasseriontophorese einfach aus mehreren Gründen, von der Applikation her und der Effektivität her, beim axillären Schwitzen nicht händelbar und nicht machbar ist.

Das heißt, dieses physikalische Therapieprinzip fällt für uns im klinischen Alltag flach, und auch die orale Applikation, bezüglich derer es ja ein paar Daten zur palmar Hyperhidrose gibt, ist einfach nicht praktikierbar, auch aufgrund von möglichen Nebenwirkungen bei zu hoch dosiertem oralem Anticholinergikum, also als Tablette geschluckt, sodass wir das wirklich nur in äußerst selektiven Situationen wie Prüfungsstress oder bei Situativschwitzern einsetzen können.

Das stellt uns im klinischen Alltag immer vor das Dilemma, dass wir dann sehr häufig, wenn wir dem Patienten helfen wollen, zu von uns vielleicht gar nicht favorisierten invasiveren Techniken übergehen müssen. Die Hoffnung ist, dass wir dieses Dilemma mit einem neuen Mode of Action, also mit topischem Glycopyrronium, auflösen können und sozusagen einen Zwischenschritt füllen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue mal in die Runde: Bänke, Patientenvertretung, IQWiG, gibt es Fragen? – Frau Teupen von der Patientenvertretung. – Bitte schön.

Frau Teupen: Wir gehen davon aus, dass die Lebensqualität natürlich eingeschränkt ist; die Daten haben wir leider nicht. Vielleicht noch eine Frage an die Kliniker: Sie haben alle gesagt, dass die vier Wochen eigentlich ausreichend sind. Vielleicht können Sie das begründen, insbesondere, da es eventuell eine genetische oder chronische Erkrankung ist. Vielleicht können Sie noch kurz etwas dazu sagen, wieso Sie denken, dass eigentlich vier Wochen genug sind. Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rapprich, bitte schön.

Herr Dr. Rapprich (Hautmedizin Bad Soden): Im klinischen Alltag ist dieses Vier-Wochen-Intervall praktikabel, um zu beurteilen, ob eine Therapie, die wir dem Patienten verordnen, funktioniert. Wenn ein Patient therapienaiv ist und in die Sprechstunde kommt, ist das Erste:

Ich schreibe ihm ein Aluminiumchlorid-Präparat auf und bitte ihn, sich nach vier Wochen wieder vorzustellen. Dann gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder es hat funktioniert, und er ist glücklich, oder eben nicht. Das hat sich, wie gesagt, in der Praxis als ein praktikables Intervall erwiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Masur dazu.

Frau Dr. Masur (Wolff): Ich würde gerne auch noch einen Punkt dazu machen. Wir haben gelesen, dass das Intervall von vier Wochen kritisiert wurde; so möchte ich es nennen. Für uns ist das nicht nachvollziehbar, weil es aus dem Methodenpapier eigentlich so nicht hervorgeht. Darin steht ja, man solle nach indikationsspezifischen Leitlinien für diese Erkrankung schauen; sie gibt es eben für die primäre axilläre Hyperhidrose nicht.

Von daher haben wir uns dann nach dem Kriterium gerichtet, was vorher genannt wird, nämlich dass sich die Mindeststudiendauer an dem Standard bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit orientiert. Es wird ja nicht nur so, dass unser Produkt auf Basis dieser vier Wochen zugelassen wurde, sondern eben auch ein weiteres Glycopyrronium-Produkt in den USA, nämlich Qbrexza, das eben auch diesen 4-Wochen-Vergleich hatte.

Als letzten Punkt erwähne ich noch einmal, dass in dem als relevant bezeichneten Review von Stuart eben auch die Dauer von vier Wochen als Standard für die Anticholinergika bei der Behandlung von Hyperhidrose genannt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bechara.

Herr Prof. Dr. Bechara (RUB): Kurz noch als Ergänzung aus dem klinischen Alltag, was auch Kollege Rapprich gesagt hat. Wir machen es auch so, dass wir sagen, vier Wochen, und dann schauen, ob die Aluminiumsalze wirken. Es ist aber auch so, dass nicht jeder Patient, wenn es nicht funktioniert, dann sofort in die invasiveren Techniken, in Botulinumtoxin oder eine Operation, einwilligt. Es gibt natürlich auch Patienten, die das dann einfach weiter probieren, statt nichts zu tun.

Ich denke, das kommt auch daher, weil wir, aus der klinischen Routine beobachtet, sehen: Was mit den Aluminiumsalzen bis vier Wochen nicht funktioniert hat, das funktioniert dann auch nicht nach sechs oder sieben Wochen, auch wenn die Patienten es weiter nehmen. Ich denke, das ist noch ein bisschen als Zusatz zur Wortmeldung von Herrn Rapprich anzumerken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht wäre es aber umgekehrt so, dass etwas vier Wochen funktioniert und dann nach der sechsten Woche nicht mehr funktioniert; das erleben wir gelegentlich in Nutzenbewertungen. Vor diesem Hintergrund wäre eine längere Beobachtungsdauer jedenfalls nicht per se verdammernd; denn diesen umgekehrten Effekt sieht man ja gelegentlich auch. – Jetzt hat Frau Preukschat vom IQWiG das Wort.

Frau Dr. Preukschat: Ich würde direkt an Ihre Anmerkung anschließen, Herr Professor Hecken. Das ist jetzt eine Frage an die Kliniker: Kommt es denn in der Praxis vor, kann man also davon ausgehen, dass, wenn ein Patient innerhalb von vier Wochen angesprochen hat, dieses Ansprechen dann auch dauerhaft ist? Das würde mich noch interessieren.

Die weitere Frage geht an den Hersteller. Wir haben heute viel über die zweckmäßige Vergleichstherapie gesprochen. Wenn man jetzt einmal Ihre Position einnimmt, dass Botox hier eigentlich die angemessene Vergleichstherapie wäre, dann hätte ich daran anknüpfend folgende Frage: Sie sagen in Modul 4, dass Sie einen indirekten Vergleich mit Botox nicht vorgelegt haben, weil für diesen keine Daten zur Lebensqualität vorgelegen hätten. – Dem entnehme ich aber, dass ein Vergleich gegenüber Botox für Wirksamkeits- und Nebenwirkungsendpunkte durchaus möglich gewesen wäre. Ist dem so, und warum haben Sie ihn nicht vorgelegt? Es wäre natürlich schade, dass man da nichts zur Lebensqualität sagen könnte; aber immerhin wäre das ja hilfreich gewesen, immer unter der Prämisse, man ließe sich auf Ihre Position zur zVT ein, dort einen Vergleich bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Botox zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Masur. – Geben Sie gerne eine weitere Antwort.

Frau Dr. Masur (Wolff): Ich beziehe mich auf die Äußerung von Ihnen, Frau Preukschat. Das eine bezog sich auf die längere Anwendungsdauer. Herr Schulze zur Wiesche hatte schon zu Beginn gesagt, dass in unserer Studie die Patienten 18 Monate behandelt wurden, auch wenn nur die ersten vier Wochen placeokontrolliert waren und es danach eine offene Studie war. Dennoch konnten wir schon sehen, dass sich die Patienten über die Zeit in ihrer Lebensqualität wesentlich verbessert haben, und dies, obwohl die Anwendungshäufigkeit reduziert werden konnte. Die ersten vier Wochen musste es ja täglich angewendet werden, und danach durften die Patienten die Anwendungshäufigkeit reduzieren. Trotzdem wurde eben die Lebensqualität weiter verbessert; bis zum Ende der Studie hin war das weiterhin sichtbar.

Die zweite Frage bezog sich auf Botox und die Vergleichsstudien bzw. den indirekten Vergleich. Hinsichtlich Nebenwirkungen ist es aus meiner Sicht sehr schwierig, das zu vergleichen; denn Botox wird ja einmal gespritzt, und danach kommen die Patienten nur zur Nachuntersuchung, während unsere Creme eben die ersten vier Wochen täglich und danach auch weiterhin regelmäßig angewendet wird, sodass es wahrscheinlich vom Vergleich der Sicherheitsdaten schwierig ist. Beim Vergleich der Wirksamkeitsdaten bin ich mir gar nicht sicher, wie lange die Botox-Studien tatsächlich durchgeführt wurden und ob man da über diesen langen Zeitraum, den wir abgedeckt haben, auch den Endpunkt der Wirksamkeit nachverfolgen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, das machen wir ja. Das heißt, es fehlt nicht nur an Lebensqualitätsdaten, die diesen Vergleich nicht möglich gemacht haben – das war ja das, was Frau Preukschat dem Modul 4 entnommen hatte –, sondern Sie sehen da insgesamt die Möglichkeit des Vergleiches nicht. Wenn Sie gar nicht wissen, wie lang die Botox-Studien waren, spricht ja einiges dafür, dass es nicht nur an der Lebensqualität gelegen hat. Okay. – Herr Schick, bitte; anschließend würde ich Frau Preukschat noch einmal nachfragen lassen.

Herr Dr. Schick (DHHZ): Ich darf zur Frage der Klinik gerne Stellung nehmen. Einerseits sind viele junge Patienten darunter, die sich sehr um aktuelle Dinge bemühen, zum Beispiel auch dieses Medikament, und für die sind vier Wochen wirklich ein ausgesprochen langer Zeitraum. Junge Menschen würden etwas, was nach vier Wochen nicht gewirkt hat, sowieso gar nicht mehr weiterversuchen.

Andererseits haben wir dieses Medikament jetzt schon seit deutlich über vier Monaten im Einsatz. Die ersten Patienten, und zwar neben deutschen auch österreichische Patienten, die nahe der Grenze leben – ich bin ja in München –, haben uns schon bestürmt, bevor es in Deutschland zugelassen war, um es sich in Österreich zu besorgen, wo die Zulassung einige Wochen früher erfolgte. Deswegen haben wir schon eine Vielzahl von Drei-Monats-Rückmeldungen.

Wir haben ein eigenes Rückmeldeportal für Patienten, worauf sie uns Rückmeldungen geben, und wir sehen tatsächlich keine Patienten, die über Wirkverlust klagen, bei dem wir doch davon ausgehen, dass das sicherlich sehr klar kommuniziert würde. Die meisten Patienten warten die vier Wochen ab, bis sie reduzieren. Wir sehen aber auch mehr und mehr, dass man bereits nach kürzeren täglichen Anwendungen auf dreimal oder zweimal die Woche zurückfährt, und das wohl auch ohne Wirkverlust.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (Wolff): Wenn wir über indirekte Vergleiche sprechen, dann wissen wir alle, welche besonderen Herausforderungen damit verbunden sind. Wir haben uns als Goldstandard völlig zu Recht auf indirekte Vergleiche, adjustiert nach Bucher, geeinigt, was ja nichts anderes bedeutet, als dass wir patientenindividuelle Daten brauchen. Das ist bei der Lage der Studien grundsätzlich eine große Herausforderung und damit eben eine zusätzliche Hürde zu der, die Frau Masur schon genannt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rapprich.

Herr Dr. Rapprich (Hautmedizin Bad Soden): Ich wollte noch eine Anmerkung zu Ihrer Kritik, Herr Hecken, an diesem 4-Wochen-Intervall äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war keine Kritik, das war eine Bemerkung, weil ich gelegentlich schon mal Wirkverluste nach sechs, sieben oder acht Wochen gesehen habe. Das ist ein Faktum. Ob das hier vorliegt, weiß ich nicht. Es war einfach nur eine Bemerkung. Nicht alles, was vier Wochen wirkt, wirkt auch acht Wochen.

Herr Dr. Rapprich (Hautmedizin Bad Soden): Beim Aluminiumchlorid tritt ein Tachyphylaxieeffekt nicht ein. Wenn der Patient nach vier Wochen kommt, dann muss es aus zwei Gründen abgesetzt werden. Meistens geschieht das, weil es zu Hautreizungen führt, weil es einfach nicht vertragen wird – dann macht es auch keinen Sinn, den Patienten länger damit zu quälen –, oder es wirkt eben einfach nicht ausreichend. Beim Glycopyrroniumbromid fehlt mir noch die Erfahrung, um beurteilen zu können, ob ein Tachyphylaxieeffekt eintritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Eine Studie haben wir ja auch nicht. Vor diesem Hintergrund sehen wir das dann eben irgendwann. – Herr Hipp, Sie haben noch den Finger oben. Ich weiß nicht, ob das neu ist.

Herr Prof. Dr. Hipp (Wolff): Das ist ein neuer Finger. – In Ergänzung zu der Frage, wie lange es denn wirksam ist: Wir haben keine Daten, die irgendwie einen Toleranzeffekt nahelegen, wie wir es in der Tat in anderen Indikationen mit anderen Wirkstoffen sehen, dass man halt immer mehr geben muss, höher dosieren muss, um den gleichen Effekt zu erzielen. Aber es gibt keinerlei Hinweise aus den Daten, die so etwas vermuten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, klar. – Ich will jetzt auch gar nicht auf den Nebenkriegsschauplatz gehen. Ich wollte nur auf Frau Masur reagieren, die sagt: Vier Wochen; das Methodenpapier sagt, individuell, du musst mal gucken, und wenn es nichts gibt, dann ist vier Wochen halt der Rhythmus. – Daran knüpfe ich an; das war die Aussage.

Ob die vier Wochen hier jetzt ausreichend sind oder nicht, das will ich damit in gar keiner Weise bewerten. Ich sage nur: Üblicherweise, wenn es um chronische Erkrankungen geht – und so, wie Sie das Leiden hier beschrieben haben, haben wir es ja mit einer schwerwiegenden, möglicherweise erblich bedingten chronischen Erkrankung von Patientinnen und Patienten zu tun –, sehen wir eben gerne Daten – egal, ob das andere Darreichungsformen sind – über langfristige Effekte, die dann eben dem Patienten zugutekommen. Es kann ja auch sein, dass bei Ihnen nach acht Wochen auf einmal dramatische Hautreizungen auftreten oder was auch immer, die man in den ersten vier Wochen vs. Placebo dann eben noch nicht gesehen hat. Nur das war der Hinweis, damit wir hier jetzt nicht in Phantomdiskussionen kommen. – Frau Berger, bitte.

Frau Dr. Berger (Wolff): Ich will einfach nur noch einmal betonen, wie lang die offene Phase-IIIb-Studie gelaufen ist, nämlich über diese 18 Monate mit einer verringerten Dosis und trotzdem einem Erhalt der Lebensqualität, sogar einer Verbesserung, sodass man an dieser Stelle den Punkt meines Erachtens von unserer Seite ausreichend beantworten kann, und zwar so, dass dieses Medikament den Patienten mit einer chronischen Erkrankung langfristig hilft und sie sogar noch in die Lage versetzt, mit einer geringeren Dosis ihr Leben selbstständig zu managen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Wie gesagt, machen wir einen Haken dran: Es war danach offen; wer da noch drin war, ergab sich aus dem Prinzip Zufall. Vor diesem Hintergrund genügt das nicht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, die wir hier üblicherweise anlegen. Aber darüber ist ja in vielen Beratungsgesprächen auch schon diskutiert worden. Ich nehme das zur Kenntnis. – Jetzt hat sich Frau Wenzel-Seifert zu Wort gemeldet. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich bin nicht sicher, ob ich alles so richtig verstanden habe. Deswegen möchte ich doch noch mal eine Nachfrage an Sie richten.

Ich habe verstanden, dass Sie die Leitungswasseriontophorese als nicht adäquate zVT ansehen und dass das Glycopyrronium jetzt hier ein Zwischenschritt zwischen Botox und gegebenenfalls OP ist. Man würde aber trotzdem, da man den Zwischenschritt noch nicht hat, eventuell auch an Botulinum denken. Die Frage ist: Gibt es denn für Botulinum vergleichende Daten oder auch zumindest ausreichend langfristig erhobene Daten, egal, ob da Lebensqualität dabei ist oder nicht, die man gegebenenfalls heranziehen könnte, also über vier Wochen hinausgehende Daten zu Botulinumtoxin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Berger, bitte.

Frau Dr. Berger (Wolff): Vielleicht einmal ganz kurz noch zur Einsortierung: Wir sehen das Glycopyrronium zwischen Aluminium und Botox und nicht zwischen Botox und einer Operation. Insofern: Wenn eben die topische Therapie mit dem Aluminiumchlorid in hoher Dosierung nicht ausreicht, hat man eine weitere topische Option an der Hand, die man den Patienten anbieten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, bitte Nachfrage. – Also, ich schließe daraus: Es gibt keine vergleichenden Daten.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das wäre auch erst einmal zu klären. – Die andere Frage: Bislang gab es ja das Glycopyrroniumbromid nicht. Bei jemandem, der mit diesem Aluminiumchlorid nicht klarkam – Sie haben ja geschildert, welcher enormen Leidensdruck das verursacht –, wird man jetzt nicht dagesessen und nichts gemacht haben, sondern die Patienten gingen ja ohne diesen Zwischenschritt, den es ja noch nicht gab, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum Botox.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: – in eine weitergehende Therapie, also vermutlich erst einmal, weil es am wenigstens invasiv ist, in eine Therapie mit Botulinumtoxin. Über eine OP wird man vielleicht doch noch ein bisschen länger nachdenken. Also, insofern ist die Überlegung, ob es da vergleichende Daten gibt, aus meinem Verständnis der bisherigen Diskussion doch nicht ganz so weit weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Professor Hipp. – Herr Hipp, bitte.

Herr Prof. Dr. Hipp (Wolff): Sie haben vollkommen recht, Frau Wenzel-Seifert, dieser Gedanke ist natürlich naheliegend; aber dann kommt eben das zum Tragen, was Herr Schulze zur Wiesche in seinem Eingangsstatement genannt hat: Versuchen wir uns vorzustellen, wie eine direkte Vergleichsstudie aussehen kann. Wir haben ja die Injektionstherapie, die vielleicht einmal im halben Jahr gegeben wird, und wir haben eine Creme, die eben täglich aufgetragen wird. Das heißt, wir brauchen mindestens vier Arme, und was auf jeden Fall bleibt, ist bei den Patienten und auch bei den Therapeuten das Bewusstsein, dass eben in dem einen Fall vielleicht ein Verum angewendet wird, das Botox heißt und in der Spritze ist, vielleicht auch eben ein Placebo, und in dem anderen Fall ist es Glycopyrronium, das als Creme aufgetragen wird.

Damit haben wir genau das, was wir eigentlich nie haben wollen, nämlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der nicht möglichen Verblindung. Dann hätten wir die Diskussion, inwieweit die Ergebnisse, die man auf diese Art und Weise erzielen würde, tatsächlich aussagekräftig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bechara.

Herr Prof. Dr. Bechara (RUB): Ich wollte noch einmal kurz auf die Situation der Patienten eingehen, wenn das Aluminiumsalz nicht funktioniert. In der Klinik nimmt man mit dem Patienten dann an eine sogenannte Weggabelung, entweder zum Botulinumtoxin oder häufig zur OP, denn man darf nicht vergessen: Das Botulinumtoxin ist in der klinischen Routine häufig

zu applizieren, alle drei bis vier Monate. Es ist ja nicht so, dass das Botulinumtoxin zwingend auch jahrelang hält. Das ist zudem eine doch recht unangenehme Prozedur.

Es gibt durchaus den großen Wunsch vieler Patienten, dann doch zu sagen: „Wenn ich schon keine andere Möglichkeit habe, dann machen wir den Versuch der dauerhaften Lösung, es durch die Operation anzugehen.“ – Also, es ist regelhaft eigentlich nicht nachgeschaltet, dass man sagt, alle machen erst Botulinumtoxin und dann die OP, sondern es ist tatsächlich im Gespräch mit dem Patienten eigentlich die Weggabelung der Entscheidung für eine repetitive Therapie – alle drei bis vier Monate Injektion – vs. den Versuch, mit einer radikaleren Technik möglichst langfristig Ruhe zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, beantwortet, oder?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja; vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann würde ich Ihnen, Herr Dr. Schulze zur Wiesche – ich vermute, Sie machen das –, die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte der zurückliegenden 41 Minuten Diskussion zusammenzufassen. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Schulze zur Wiesche (Wolff): Ich glaube, hier ist noch einmal klar geworden, dass die axilläre primäre Hyperhidrose wirklich eine gravierende Einschränkung der Lebensqualität für die Patienten bedeutet. Interessant waren die Aspekte, dass es möglicherweise eine erbliche Komponente gibt. Es ist also eine chronische Erkrankung, die dauerhaft behandelt werden muss.

Ich glaube, es ist auch klar geworden, dass die Aluminiumsalze in ganz, ganz vielen Fällen nicht ausreichen und dass dann entweder invasiv mit Botulinumtoxin A wiederholend behandelt wird oder, wie Herr Bechara das gerade gut zusammengefasst hat, wirklich die permanente Lösung über die Entfernung der Schweißdrüsen quasi vorgezogen wird.

Das heißt, Glycopyrronium bildet jetzt wirklich eine neue Therapiestufe vor den invasiven Behandlungen und ist deswegen auch nicht mit Aluminiumsalzen oder der Leitungswasseriontophorese zu vergleichen; das ist ja heute auch herausgekommen.

Insgesamt sind wir deshalb der Meinung, dass es hier wirklich um einen quantifizierbaren Zusatznutzen der Therapie mit Glycopyrronium geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an die klinischen Experten, die uns hier zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, zu bewerten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von Ihnen.

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-066 Glycopyrronium

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Glycopyrronium
[primäre axilläre Hyperhidrose]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Leitungswasseriontophorese (zur Hyperhidrosisbehandlung, gepulster Strom) *[gelistet im Hilfsmittelverzeichnis]*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

nicht zutreffend

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glycopyrronium	<i>Erwartetes Anwendungsgebiet:</i> Zur äußerlichen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrosis bei Erwachsenen.
Clostridium botulinum Toxin Typ A M03A X01 Botox (lokale Injektion)	<u>Erkrankungen der Haut und mit der Haut verbundene Erkrankungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Bornaprin-hydrochlorid N04A A11 Sormodren (Tablette)	<ul style="list-style-type: none"> [...] Hyperhidrosis
Methanthelinium-bromid D11AA Vagantin RIEMSER (Tablette)	<p>Vagantin® RIEMSER wird angewendet bei persistenter exzessiver idiopathischer primärer Hyperhidrosis axillaris, d. h. es dient bei sonst Gesunden zur Verminderung einer fortbestehenden temperaturunabhängigen, erheblich übersteigerten, das tägliche Leben stark störenden krankhaften Schweißdrüsenaktivität unter den Achseln.</p> <p>Dieses Symptom muss mindestens seit einem Jahr bestehen und ist mit topischen (äußerlichen) Behandlungen nicht ausreichend zu kontrollieren.</p> <p>Vagantin® RIEMSER wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methenamin D11AA03 Antihydral (Salbe)	Starke Schweißabsonderungen, besonders Fuß-, Hand- und Achselschweiß. (Antihidrotikum zur topischen Anwendung)
Phenol-Methanal- Harnstoff-Poly- kondensat- Natriumsalz, sulfonyliert D04AX01 Tannolact 40% Badezusatz	Tannolact® wird bei Hauterkrankungen angewendet, die mit Entzündungen, Nässen und Juckreiz verbunden sind. Aufgrund der Darreichungsform ist Tannolact® besonders geeignet zur symptomatischen Behandlung von akuten, entzündlichen, nässenden und juckenden Hauterkrankungen an schwer zugänglichen Hautpartien (z. B. in den Körperfalten und im Anal- und Genitalbereich) und zur unterstützenden Behandlung bei Windeldermatitis und übermäßiger Schweißsekretion (Hyperhidrosis).
Phenol-Methanal- Harnstoff-Poly- kondensat- Natriumsalz, sulfonyliert D04AX z.B. Tannosynt flüssig	Akut entzündliche, nässende und juckende oberflächliche Hauterkrankungen, insbesondere in Hautfalten (Achselhöhlen, Genital-Anal-Bereich, unter der Brust, zwischen den Oberschenkeln, den Fingern und Zehen). Dazu gehören zum Beispiel: Hautentzündungen im Windelbereich (Windeldermatitis) beim Säugling und Kleinkind, die Lokalbehandlung juckender Hautausschläge, wie z. B. Windpocken oder die vermehrte Schweißabsonderung (Hyperhidrosis).
Salbeiblätter D11AA z.B. Salvysat (Tablette)	Vermehrte Schweißbildung Vor Einnahme des Präparates ist die vermehrte Schweißbildung ärztlich abzuklären.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-333 (Glycopyrronium)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	20
Referenzen	23
Anhang	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur topischen Behandlung von primärer axillärer Hyperhidrosis bei erwachsenen Patienten.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hyperhidrosis durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.09.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 70 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Stuart ME et al., 2021 [3].

A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis.

Fragestellung

What is the evidence regarding the efficacy, health-related quality of life, satisfaction and safety of four interventions (Aluminum compounds, Anticholinergics, Botulinum toxin and Medical device therapies (f.e. iontophoresis, curettage)) used in the treatment of primary hyperhidrosis of the head, axilla, palms and soles in children and adults?

Methodik

Population:

- patients with primary hyperhidrosis involving axillae, palms, soles or head without age restriction

Intervention:

- Aluminum compounds
- Anticholinergics (topical and systemic)
- Botulinum toxin
- Medical device therapies: iontophoresis, curettage, laser therapy, microwave, fractional needle radiotherapy and ultrasound

Komparator:

- placebo, no treatment or any of the commonly used treatments listed above

Endpunkte:

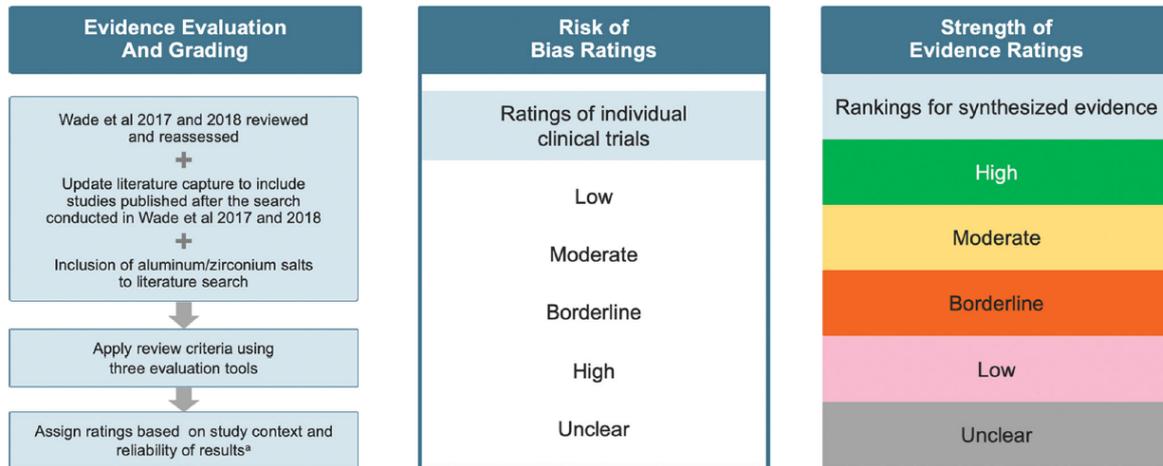
- efficacy, safety and quality of life outcomes using a variety of tools reported in the literature

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and Cochrane Central of Controlled Trials (CENTRAL).
- Suche bis zum April 19, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Delfini Ratings



*May, in some cases, include consideration of effect size, supporting patterns, and sensitivity analyses.

Defini safety ratings are extremely conservative, for several reasons:

- Safety is often difficult to assess and can only potentially be established with long-term follow-up
- Studies may not report or may not fully report adverse events (e.g., loss of subjects during run-in period), be of insufficient duration, and may have small populations (e.g., sampling error or power issues)
- In addition, non-significant safety findings may truly be due to no differences between groups, but may also be the result of chance effects or an insufficient number of patients to identify differences between groups
- Harms are often reported from weaker research such as case report data, database research, observational studies or low quality RCTs
- If outcome measures are not identified *a priori*, the possibility that the findings are due to chance increases
- High discontinuation rates in studies may result in agents appearing safer than they are

Figure 2. Flowchart on methodology used for assigning RoB and SOE ratings.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 Studien zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung (Aufteilung siehe Grafik bei Qualität der Studien)

Charakteristika der Population:

- Erwachsene (Altersangaben siehe Anhang, Abbildung 1 - 3)

Qualität der Studien:

Treatment Category	Intervention	SOE Ratings and Evidence Synthesis Reported			
		Patient-perceived treatment benefit	HDSS	Sweat reduction	Safety
Pharmacological Treatments					
Axillary hyperhidrosis (14 Studies)					
Aluminum salts	Topical aluminum chloride ^a (3 studies: Scholes et al 1978 [22]; Flanagan et al 2008 [19]; Flanagan et al 2009 [18])	✓	✓	Not reported	✓
Anticholinergics	Topical glycopyrronium tosylate (glycopyrronium) cloth, 2.4% ^b (3 studies: Glaser et al 2018 [2 studies] [16]; Glaser et al 2019 [20])	✓	✓	✓	✓ ^c
	Topical oxybutynin chloride 10% gel (1 study: Artzi et al 2017 [23])	✓	✓	✓	✓
Botulinum toxin	Topical botulinum toxin-A (2 studies: Glogau et al 2007 [28]; Lueanganun et al 2018 [26])	✓ ^d	✓ ^d	✓ ^d	✓
	Botulinum toxin-A injection ^e (5 studies: Naver et al 2000 [31]; Heckmann et al 2001 [17]; Ibrahim et al 2013 [29]; Montaser-Kouhsari et al 2014 [27]; Budamakunila et al 2017 [25])	✓	✓	✓	✓ ^e
Palmar hyperhidrosis (6 studies)					
Aluminum salts	Topical aluminum chloride (1 study: Goh et al 1990 [21])	✓	Not reported	✓	✓
Botulinum toxin	Botulinum toxin-A injection (4 studies: Yamashita et al 2008 [33]; Schnider et al 1997 [32]; Lowe et al 2002 [30]; Naver et al 2000 [31])	✓	Not reported	✓	✓
Medical Device Treatments					
Palmar hyperhidrosis (6 studies)					
Device designed to affect function of eccrine glands	Iontophoresis, tap water ^f (4 studies: Stolman et al 1987 [40]; Dahl et al 1989 [41]; Karakoc et al 2004 [42]; Kim et al 2017 [43])	✓ ^g	✓ ^g	✓ ^g	✓
	Iontophoresis, dry (2 studies: Na et al 2007 [44]; Choi et al 2013 [45])	✓	Not reported	✓	✓
	<p>^aStudy assignments into focal region categories were not mutually exclusive such that studies evaluating outcome in more than one focal region were counted in multiple categories.</p> <p>^bFDA approved for treatment of axillary hyperhidrosis in patients ≥9 years of age (glycopyrronium cloth, 2.4%, for topical use); ^cFor up to 48 weeks; ^dLow to borderline on SOE Ratings scale; ^eFor up to 26 weeks; ^fLow to borderline on SOE Ratings scale; ^gBorderline to moderate on SOE Ratings scale; ^hFDA cleared for the treatment of axillary hyperhidrosis; ⁱFDA cleared for the treatment of palmar hyperhidrosis; ^jMontaser-Kouhsari et al study also included botulinum toxin A administered via iontophoresis but is not included in count of iontophoresis studies.</p> <p>FMR, fractionated microneedle radiofrequency, HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale, SOE, strength of evidence</p>				

Figure 4. Overall summary of SOE ratings and evidence synthesis for unique studies identified for appraisal (n = 32)*.

Studienergebnisse:

Individual treatment summaries

Pharmacological treatments

Efficacy and safety findings for the included pharmacological intervention (aluminum salts, and botulinum toxin) are summarized in Tables 1–3, siehe Anhang Abb. 1 und 2).

- **Aluminum salts**
 - Four studies were included that investigated aluminum salts for the treatment of axillary and palmar hyperhidrosis (no studies were identified for zirconium compounds).
 - In axillary hyperhidrosis, two trials (Flanagan et al., 2009, Flanagan et al., 2008) provided striking inconsistencies in Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) response rates for aluminum chloride (33% vs. 72%, siehe Anhang, Abb. 1). Data for palmar hyperhidrosis were limited to one small, within-patient study of limited duration and lacked the use of standardized scales to measure reduction in sweat production (Goh, 1990).

- **Botulinum toxin**
 - Ten studies on the efficacy and safety of botulinum toxin in hyperhidrosis treatment are included in this review (six in axillary hyperhidrosis, three in palmar hyperhidrosis, and one in both; siehe Anhang, Abb. 2)
 - Although results vary across studies, there is sufficient evidence to conclude that botulinum toxin A injections are effective in reducing sweat production in the axillae by more than 50% for 6 months or longer. The study of highest quality for botulinum toxin (Heckmann et al., 2001, n=145) reported a nearly 90% decrease in mean rate of sweat production at two weeks; the rate was reduced to approximately 65% at 24 weeks (open label after 2 weeks), with nearly all (98%) subjects stating they would recommend this therapy.
 - There is insufficient evidence to draw firm conclusions regarding the safety of botulinum toxin A injections for treatment of axillary hyperhidrosis. Data from short-term, followup studies and other reports suggest that patients are likely to experience injection-site pain, which is at times severe; other non-severe adverse events have been reported. In the double-blind, placebo-controlled study with injectable botulinum toxin A, transient adverse effects included headache, muscle soreness of the shoulder girdle, increased facial sweating, and axillary itching (Heckmann et al., 2001).
 - Evidence to support the use of botulinum toxin A injections for the treatment of palmar hyperhidrosis is more limited, but suggests that patients may achieve a reduction of approximately 25–50% or more in palmar sweating for three weeks to six months (siehe Anhang, Abb. 2, Lowe et al., 2002, Naver et al., 2000, Schnider et al., 1997, Yamashita et al., 2006).
 - There is insufficient evidence to draw conclusions regarding the safety of botulinum toxin A injections for the treatment of palmar hyperhidrosis. Reported adverse events across the palmar trials include hand pain, finger numbness, thumb and finger weakness, excessively dry hands, indigestion/heartburn and slight transient reduction of power of finger grip lasting 2–5 weeks. There is uncertainty about major or long-term adverse events. Efficacy, quality of life, and patient satisfaction were rated as borderline; SOE for safety was rated as low.

Medical device treatments

Medical devices used to treat primary hyperhidrosis are designed to alter eccrine glands (curettage, laser therapy, microwave, fractional needle radiotherapy and ultrasound therapies) or affect their function (iontophoresis). Efficacy and safety findings iontophoresis is summarized in Table 5, siehe Anhang 3.

- Tap water iontophoresis
 - Based on evidence from four trials, there is sufficient evidence (SOE rating of “borderline to moderate”) to conclude that tap water iontophoresis for the treatment of palmar hyperhidrosis is effective in producing a clinically meaningful reduction in sweat production (reported reductions of 30–90% after 1–4 weeks of treatment and lasting several weeks to several months) with acceptable patient satisfaction (Montaser-Kouhsari et al., 2014, Stolman et al., 1987, Dahl et al., 1989, Karakoc et al., 2004, Kom et al., 2017) . Reduction in sweating maybe maintained by repeat treatments every few days to 2 weeks. No valid evidence was found regarding the use of tap water iontophoresis for the treatment of axillary or plantar hyperhidrosis.

- There is insufficient evidence to draw conclusions regarding the safety of iontophoresis for the treatment of palmar hyperhidrosis but limited short-term evidence suggests that patients are likely to experience minor discomfort. Reported adverse events include transient tingling, erythema and vesiculation of the skin. There is uncertainty about major or long-term adverse events. Efficacy, quality of life, and patient satisfaction were rated as “borderline” to “moderate,” while safety SOE was rated as “low.”

Anmerkung/Fazit der Autoren

In hyperhidrosis, as in other clinical conditions, treatment decisions should be patient centered. At this time, because of the quality of evidence, only imprecise estimates of effect are possible for most commonly employed treatments for hyperhidrosis, and statements about comparative effectiveness are not possible.

Kommentare zum Review

- This work was funded by Dermira Inc., a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company

Obed D et al., 2021 [2].

Botulinum Toxin Versus Placebo: A Meta-Analysis of Treatment and Quality-of-life Outcomes for Hyperhidrosis.

Fragestellung

[...] to examine the efficacy of BTX injections versus placebo in patients over the age of 16 years suffering from hyperhidrosis.

Methodik

Population:

- patients suffering from primary and secondary focal hyperhidrosis of any region over the age of 16 years.

Intervention:

- BTX injections

Komparator:

- placebo injections

Endpunkte:

- primary outcome: gravimetric sweat reduction of $\geq 50\%$ from baseline at week 2–6
- secondary outcomes: quality-of-life
 - Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS): scores the tolerability of sweating and its effect on the patient’s life on a 4-point scale, ranging from non-noticeable sweating up to unbearable and daily-life impairing sweating
 - reduction of ≥ 2 points on the Hyperhidrosis Disease Severity Scale within 2–8 weeks

- Dermatology Life Quality Index is also frequently assessed to evaluate the severity of the condition.
 - mean reduction of the Dermatology Life Quality Index score from baseline within 2–8 weeks.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and the Cochrane Library up until August 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 8 Studien

Charakteristika der Population:

Aesth Plast Surg (2021) 45:1783–1791

1787

Table 1 Overview of the study characteristics

First author	Cabreus	Connor	Heckmann	Lowe	Naumann	Odderson	Ohtshima	Pasquina
Year	2019	2006	2001	2007	2001	2002	2013	2016
Study design	RTC	RTC	RTC (half-sided)	RTC	RTC	RTC	RTC	RTC (half-sided)
Country	Sweden	USA	Germany	USA	Belgium, Germany, Switzerland, UK	USA	Japan	USA
Age group	17–84	18–65	N/A	18–69	18–75	16–50	N/A	21–33
No. patients	8	33	145	252	320	18	152	9 (11 lower limb amputations)
No. patients BTX	3	15	145	179	234	12	78	7 (limbs)
No. patients control	5	18	145	73	73	6	74	4 (limbs)
Study period	4 weeks	8 weeks	15 months	52 weeks	16 weeks	5 months	24 weeks	37 months
Hyperhidrosis	primary	secondary	primary	primary	primary	primary	primary	secondary
Focal site	Cranio-facial	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	Axillae (bilateral)	lower limbs (transfemoral n=4; transtibial n=7)
BTX serotype	BTX B (rima-botulinum-toxin B)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A (abo-botulinum-toxin A)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A (ona-botulinum-toxin A)	BTX A	BTX B (rima-botulinum-toxin B)
BTX manufacturer	Eisai Europe	Allergan	Ipsen Pharma	Allergan	Allergan	Allergan	N/A	Elan Pharmaceuticals
BTX dosage	2.250 U (250 U/mL) total	50 U per Axilla	200 U per Axilla (via: 500 U BTX, 0.125 mg human albumin, 2.5 mg lactose in 5 ml 0.9 % sodium chloride solution)	50 or 75U per Axilla	50 U per Axilla	50 U per Axilla	50 U per Axilla	2500 U/ml (4 ml per residual transtibial limb, 8 ml per residual transfemoral limb)
Control medication/ Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Control dosage	0.9% sodium chloride (9 ml)	0.9% sodium chloride (4 ml)	0.125 mg human albumin and 2.5 mg lactose (in 5 ml 0.9% sodium chloride solution)	0.9% sodium chloride (2 ml)	0.9% sodium chloride (2 ml)	0.9% sodium chloride (1 ml)	0.9% sodium chloride (2 ml)	0.9% sodium chloride (4 ml transtibial, 8 ml transfemoral)
Follow-up	Week 3 ± 1	Week 8	Week 2, 4, 12, 24, 14, 26	Week 1, 4, 8 and every 4 weeks	Week 1, 4, 8, 12, 16	Month 1, 2, 3, 4 and 5	Week 4, 8, 12, 16	Week 4-6
Commercial sponsors	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No

Qualität der Studien:

- Most studies did not allow for complete assessment of reporting bias due to insufficient information provided.

- Overall, the quality of the included studies was mixed, with only 62.5% of the studies at low risk of bias for attrition.

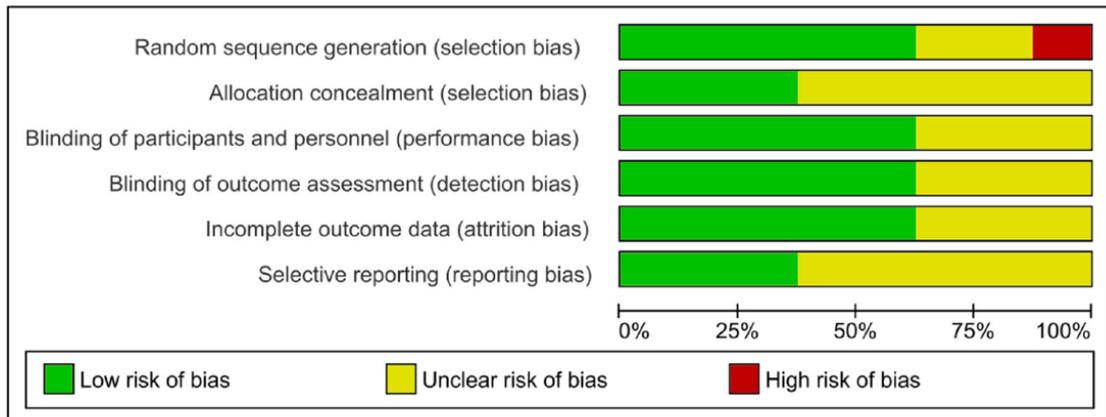


Fig. 2 Risk of bias graph presented as percentages across all included studies

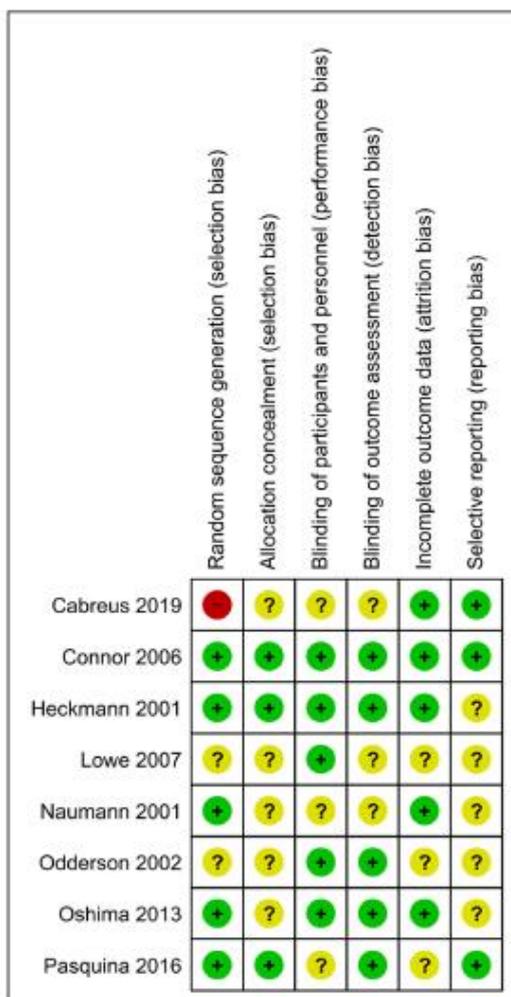


Fig. 3 Risk of bias summary with detailed assessment of all included studies

Studienergebnisse:

- The serotype used in given trials differed, with six studies using BTX A and two studies using BTX B with a dose range of 50–200 units and 2.250–20.000 units, respectively.

- Placebo treatment using 0.9% sodium chloride solution was compared to BTX injections for axillary hyperhidrosis in six studies [Connor KM et al., 2006, Heckmann M et al., 2001, Lowe NJ et al., 2007, Naumann M et al., 2001, Odderson IR, 2002, Ohshima Y et al., 2013], for craniofacial [Cabreus P et al. 2019] and lower limb [Pasquina PF et al., 2016] hyperhidrosis in one study, respectively.
- **sweat reduction**
 - > 50% sweat reduction from baseline at weeks 2–6 in the gravimetric analysis expressed as risk difference (RD) for axillary hyperhidrosis (RD: 0.63, 95% confidence interval (CI) [0.51, 0.76], Z = 9.93, P < 0.0001, I² = 83%, five studies)
 - for craniofacial and lower limb hyperhidrosis (RD: 0.60, 95% CI [0.23, 0.96], Z = 3.21, P < 0.001, I² = 0%, two studies) (Fig. 4);
- **quality of life**
 - reduction of ≥ 2 points on the Hyperhidrosis Disease Severity Scale at week 2–8 expressed as RD (RD: 0.56, 95% CI [0.42, 0.69], Z = 8.16, P < 0.00001, I² = 56%, four studies) (Fig. 5);
 - mean change in Dermatology Life Quality Index at weeks 2–8 from baseline expressed as mean difference (MD) (MD: - 5.55, 95% CI [- 7.11, - 3.98], Z = 6.95, P < 0.00001, I² = 70%, four studies) (Fig. 6).

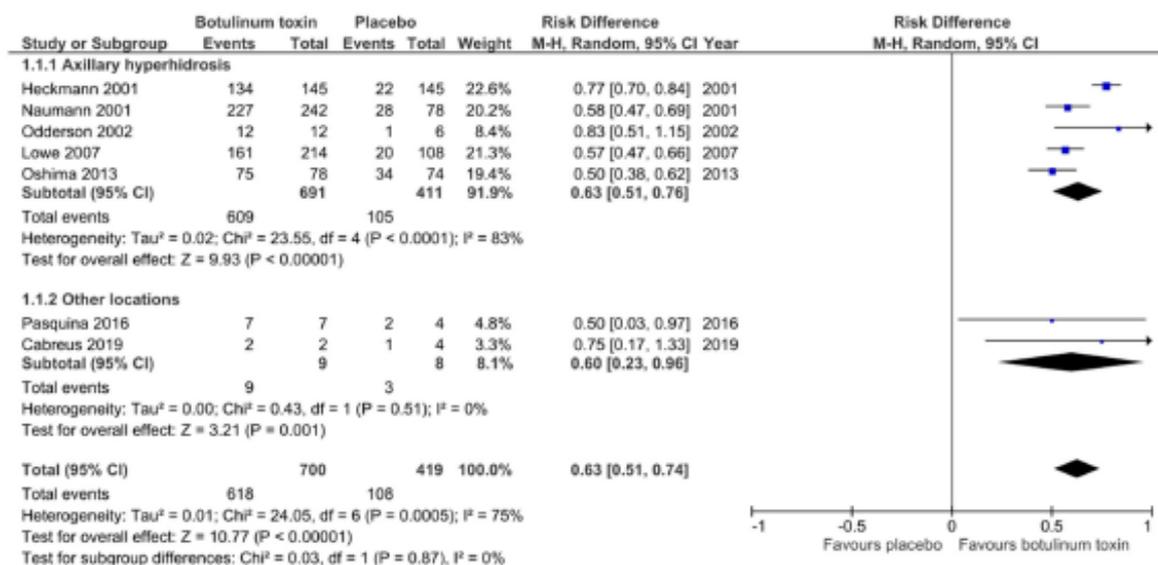


Fig. 4 Comparison of botulinum toxin vs. placebo: gravimetric sweat reduction of ≥ 50% from baseline at weeks 2–6

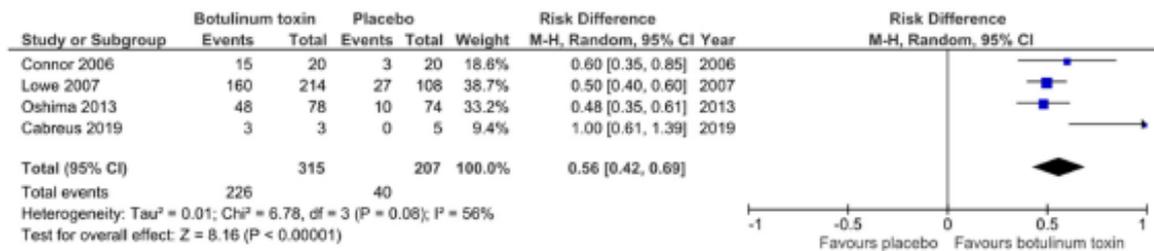


Fig. 5 Comparison of botulinum toxin vs. placebo: reduction of ≥ 2 points in Hyperhidrosis Disease Severity Scale at weeks 2–8

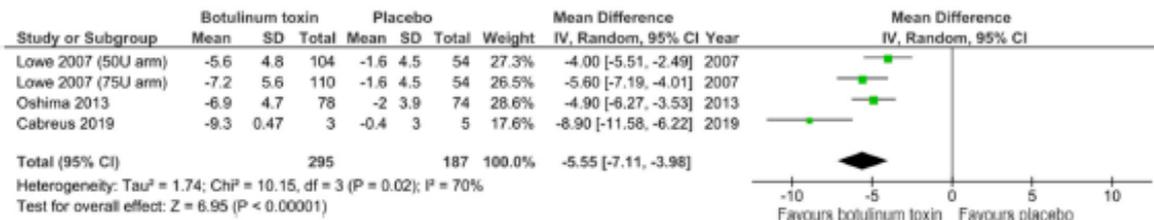


Fig. 6 Comparison of botulinum toxin vs. placebo: mean change from baseline in Dermatology Life Quality Index score at weeks 2–8

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our data suggest that BTX effectively yields superior results for patients with hyperhidrosis in terms of subjective and quantitative analysis compared to placebo. Despite there being no gold standard in the treatment of hyperhidrosis, the current therapy scheme advocated recommends the use of BTX after the failure of conventional therapy. However, given its significant anhidrotic superiority over placebo injections, initial BTX treatment may be a good option in clinically severe cases in order to improve treatment response and to avoid unwarranted patient dissatisfaction.

Kommentare zum Review

- Hohe Heterogenität gemessen an I², Ursachen der Heterogenität nicht untersucht
- Keine Ausführungen zur Operationalisierung der Endpunkte in den berücksichtigten Studien; es ist unklar, ob Operationalisierungen hinreichend ähnlich sind
- Homogenität der Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse nicht beschrieben; es ist fraglich, ob die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation hinreichende homogen sind, um eine Meta-Analyse durchzuführen

3.3 Leitlinien

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2017 [1].

Definition und Therapie der primären Hyperhidrose; S1-Leitlinie.

Zielsetzung/Fragestellung

Aktualisierung der S1 Leitlinie zur Definition und Therapie der primären Hyperhidrose. Die Diagnostik und Therapie der sekundären, symptomatischen Hyperhidrose sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für Patienten mit Hyperhidrose, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Gremium besteht aus Hautärzten;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, es ist unklar, ob und nach welchen Kriterien Auswahl und Bewertung der Evidenz stattgefunden hat;
- Unklar, nach welchen Kriterien Konsens gefunden wurde und ob externe Begutachtungsverfahren stattgefunden haben;
- Es gibt keine Empfehlungen, sondern Schlussfolgerungen unterhalb der beschriebenen Therapieformen;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde verlängert bis zum 31.10.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- keine systematische Literaturrecherche

LoE und GoR

- keine Angaben

Sonstige Hinweise

- Überarbeitung der Leitlinie „Definition and treatment of primary Hyperhidrosis“ von Worle B, Rapprich S, Heckmann M J [45]

Empfehlungen

2. Therapie der primären Hyperhidrose

Zur Behandlung der primären Hyperhidrose steht eine Reihe von Therapieverfahren zur Verfügung. Die Auswahl der geeigneten Behandlungsmaßnahmen sollte individuell auf den Patienten und die Lokalisation abgestimmt sein. Üblicherweise erfolgt ein stufenweises Vorgehen, wobei man zunächst mit einer topischen Therapie beginnt. Bei Unverträglichkeit oder einer unzulänglichen Wirkung einer Therapie wendet man sich einer anderen Intervention zu. Bei ungenügendem Erfolg einer Monotherapie können einige Behandlungen auch kombiniert werden, z.B. bei Residualschwitzen nach einem operativen

Eingriff im Bereich der Axilla kann ergänzend eine topische Therapie eingesetzt werden bzw. das noch schwitzende Areal mit Botulinumtoxin A behandelt werden.

Bei der axillären Hyperhidrose bieten sich folgende Therapiemodalitäten an:

1. Topische Therapie mit Antiperspiranzien
2. Leitungswasseriontophorese mit Schwämmchen
3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A
4. Behandlung mit Radiofrequenz, Mikrowellen oder Ultraschall
5. Chirurgische Schweißdrüsenentfernung: Kürettage, Saugkürettage oder Exzision
6. Systemische Therapie mit Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung

Bei der palmaren und plantaren Hyperhidrose bieten sich folgende Therapiemodalitäten an:

1. Topische Therapie mit Antiperspiranzien
2. Leitungswasser-Iontophorese
3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A
4. Systemische Therapie mit Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung
5. Thorakale Sympathektomie

Nota bene: Die Aufzählung gibt eine Reihenfolge vor, die ggf. individuell modifiziert werden kann. D.h. wenn eine topische Therapie bei einer palmaren Hyperhidrose nur unzureichend wirkt, dann kann eine Iontophoresetherapie eingeleitet bzw. auch gleich eine Therapie mit Botulinumtoxin A durchgeführt werden.

2.1. Konservative Therapie

2.1.1. Topische Therapie (alle fokalen Hyperhidrosen)

2.1.1.1. Aluminiumchloridhexahydrat

Aluminiumsalze bewirken eine Schweißreduktion durch Verschluss der Ausführungsgänge der ekkrinen Schweißdrüsen. Sie diffundieren in den Gang; es bilden sich Komplexe zwischen Metallionen und Mukopolysacchariden und die Oberfläche der unverhornten Zellen wird geschädigt.

Die Aluminiumsalze werden in Deorollern und Cremes angeboten. Sie enthalten meist Aluminiumchloridhexahydrat in unterschiedlicher Konzentration (10 – 30%) entweder in wässriger oder alkoholischer Lösung (z.B. bei axillärer Hyperhidrose Rp Aluminiumchloridhexahydrat 15,0, Methylcellulose 1,5, Aqua dest. Ad 100,0 Abzufüllen in Deoroller) [8]. Alle topischen Präparate sollten abends aufgetragen werden, da Patienten mit fokaler Hyperhidrose nachts nicht schwitzen.

Die Wirkdauer tritt verzögert ein. Deshalb wird ein Behandlungsversuch über mehrere Wochen empfohlen. Im Bereich der Hautfalten kann es zu einer Dermatitis kommen.

Seit einigen Jahren ist eine kontrovers geführte Diskussion über die Risiken von Aluminiumsalzen in Kosmetikprodukten entbrannt, die im Verdacht stehen das Risiko von Brustkrebs und Morbus Alzheimer zu erhöhen. Hierzu muss angemerkt werden, dass es keine epidemiologischen Studien gibt, die auch nur einen Hinweis auf ein additives oder multiplikatives Risiko durch die Anwendung von Aluminiumhaltigen Externa z.B. an

Brustkrebs oder an Morbus Alzheimer zu erkranken zeigen. Das Wissenschaftskomitee für Verbraucherschutz der Europäischen Union hat in seiner jüngsten Stellungnahme explizit keinen Hinweis auf eine erhöhte Krebsgefahr gegeben. Das Bundesamt für Risikobewertung rät den Verbrauch aluminiumhaltiger Antitranspirantien zu reduzieren und insbesondere die Anwendung bei gestörter Hautbarriere, z.B. nach frischer Rasur der Achselhöhle, zu vermeiden. Auch das Amt beurteilt die Aussagekraft der wissenschaftlichen Daten zum Risiko von Aluminium in Antitranspirantien als gering [9].

2.1.1.2. Weitere Externa

Als weitere Externa stehen topische Anticholinergika und gerbsäurehaltige Externa zu Verfügung. Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zu Nutzen und Risiken vor.

Fazit: Der Einstieg in die Behandlung der fokalen Hyperhidrose erfolgt zumeist mit einer topischen Therapie. Aluminiumchloridhexahydrathaltige Externa sind die am meisten verwendeten topischen Therapeutika. Die Anwendung unmittelbar vor der Nachtruhe erhöht die Wirksamkeit.

2.1.2. Leitungswasser-Iontophorese (bei palmarer und plantarer Hyperhidrose)

Die Leitungswasseriontophorese ist eine galvanische Methode zur Behandlung der palmaren und plantaren Hyperhidrose. Sie erfordert ein geeignetes Medizingerät zur regelmäßigen Durchführung von Stromwasserbädern, die nach einer Schulungsphase vom Patienten selbst zuhause durchgeführt werden können (die Kosten für die Anschaffung eines Heimgerätes werden üblicherweise von den Kostenträgern übernommen). Abzuwägen ist der Zeitaufwand von 20-30 Minuten pro Anwendung mehrmals pro Woche am Anfang der Behandlung. Bei Eintritt der Wirksamkeit kann die Anwendung auf ein bis zweimal die Woche reduziert werden [10]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Iontophorese ist durch klinische Studien bei der palmaren Hyperhidrose belegt.

Bei der axillären Hyperhidrose spielt die Leitungswasseriontophorese eine untergeordnete Rolle. Sie ist im Gegensatz zur palmaren und plantaren Hyperhidrose aufwendiger (d.h. mit Schwämmchen) durchzuführen. Zudem sind die Wirksamkeit und Sicherheit der Iontophorese für diese Indikation schlechter durch gute klinische Studien belegt [11].

Fazit: Die Leitungswasseriontophorese ist eine probate Intervention bei palmarer und plantarer Hyperhidrose. Um einen Therapieerfolg zu erreichen, muss sie als Dauertherapie angewandt werden.

2.1.3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A (alle fokalen Hyperhidrosen)

Botulinumtoxin A wird im Bereich der Axilla in etwa 15 bis 20 und im Bereich der Hände und Füße (hier zumeist in topischer Betäubung) in etwa 40 bis 50 definierten Injektionspunkten injiziert. Die intrakutane Injektion von Botulinumtoxin A in Hyperhidrosearealen zählt zu den effektivsten Methoden um eine Reduktion des übermäßigen Schwitzens zu erreichen. Botulinumtoxin A blockiert reversibel die autonomen cholinergen postganglionären sympathischen Nervenfasern. Der Transmitter Azetylcholin wird nicht mehr freigesetzt und die ekkrine Schweißdrüse somit chemisch denerviert. Je nach Stärke der Hyperhidrose und der verwendeten Dosierung kommt es zu einer mehrmonatigen Wirksamkeit. Üblicherweise kommen die Patienten ein- bis zweimal im Jahr zur Behandlung [12, 13]. Dabei scheint die Wirkdauer zwischen den einzelnen Behandlungen zuzunehmen [14, 15].

Von den drei Botulinumtoxin-A-Präparaten ist in Deutschland Botox® und in Österreich und der Schweiz Botox® und Dysport® für die Behandlung der axillären Hyperhidrose zugelassen. Für die Behandlung anderer Lokalisationen (Hände, Füße, Stirn u.a.) besteht für keines der Präparate eine Zulassung, d.h. hier handelt es sich um eine ‚off label‘ Anwendung. Für Botox® und Dysport® und im geringeren Maß für Xeomin® liegen jedoch überzeugende Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei der palmaren Hyperhidrose vor.

Alle Botulinumtoxin-A-Präparate werden vor allem dann eingesetzt, wenn die topische Therapie nicht zufriedenstellende Ergebnisse zeigt. Zu beachten sind die unterschiedlichen Dosis-Empfehlungen (Einheiten) zu den jeweiligen Produkten. Alle Botulinumtoxin-präparate werden injiziert. Die Behandlung im Bereich der Plamae und Plantae erfolgt zumeist in topischer oder selten in Blockanästhesie [16].

Schwere Nebenwirkungen sind bei der axillären Hyperhidrose praktisch nicht bekannt. Im Bereich der Hände kann es zu einer vorübergehenden Abschwächung der Handmuskulatur kommen [17-20].

Fazit: Die Therapie mit Botulinumtoxin A ist die am besten untersuchte Therapie der fokalen Hyperhidrose. Üblicherweise sind eine bis zwei Injektionsbehandlungen pro Jahr notwendig um eine weitreichende bis vollständige Beschwerdefreiheit zu gewährleisten. Die Häufigkeit der Therapie ist abhängig von der Schwere der Hyperhidrose, der verabreichten Dosis und dem Leidensdruck des Patienten.

2.3. Systemische Therapie

Bei der fokalen Hyperhidrose kann eine systemische Therapie situationsbezogen eingesetzt werden, um das Schwitzen für mehrere Stunden zu reduzieren. Als Dauertherapie wird sie nur selten angewandt.

2.3.1. Salbei

Tabletten mit Salbeiextrakten sind im Handel erhältlich. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit liegen nicht vor. Die meisten Patienten mit lokalisierter Hyperhidrose berichten über eine fehlende bzw. unzureichende Wirkung.

2.3.2. Systemische Anticholinergika

Aufgrund der anticholinergen systemischen Wirkung werden die vorhandenen Substanzen nur selten als Dauertherapie, aber häufig als situative temporäre Therapie eingesetzt. Für Methantheliniumbromid (Vagantin®) (zugelassen für die axilläre Hyperhidrose) liegen zwei kontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit bei axillärer Hyperhidrose nahelegt [43, 44]. Ansonsten basiert der Einsatz dieser Substanzen lediglich auf prinzipiellen Überlegungen und kleineren Fallserien. Dies trifft auch auf Bornaprin (Sormodren®) (zugelassen für die Hyperhidrose) zu, welches ein Anti-Parkinsonmittel mit anticholinergischer Wirkung ist.

Unerwünschte systemische Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Tachykardien, Miktionsstörungen und Konzentrationsstörungen können eine Dosisreduktion erforderlich machen oder auch zum Therapieabbruch führen.

Fazit: Orale Anticholinergika können ergänzend zu allen anderen Interventionen der fokalen Hyperhidrose eingesetzt werden. Sie können helfen, situativ das Schwitzen über mehrere Stunden zu kontrollieren.

- 8 Streker M, Reuther T, Hagen L, Kerscher M. Hyperhidrosis plantaris - a randomized, half-side trial for efficacy and safety of an antiperspirant containing different concentrations of aluminium chloride. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10: 115-9.
- 9 Bundesinstitut für Risikobewertung. Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei. Stellungnahme Nr. 007/2014, 2014.
- 10 Holzle E, Reinauer S, Hund M, Lommel K. [Recommendations for standards of water iontophoresis]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004; 2: 956-8, 60-2.
- 11 Thomas L, Fatah S, Carmichael AJ. Tap water iontophoresis may be ineffective for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40: 337-8.
- 12 de Maio M, Rzany B. *Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine.* 1. Aufl. Edition. Springer, 2007.
- 13 Sommer B, Sattler G. *Botulinumtoxin in der Ästhetischen Medizin.* 3. Aufl. Edition. Thieme, 2006.
- 14 Lecouflet M, Leux C, Fenot M, et al. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 960-4.
- 15 Brehmer F, Lockmann A, Gronemeyer LL, et al. Repetitive injections of botulinum toxin A continuously increase the duration of efficacy in primary axillary hyperhidrosis: a retrospective analysis in 101 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13: 799-805.
- 16 Heckmann M, Rzany B. *Botulinumtoxin in der Dermatologie: Grundlagen und praktische Anwendung.* 2. Auflage Edition. Urban und Vogel, München, 2006.
- 17 Glogau RG. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001; 20: 101-8.
- 18 Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G, Hyperhidrosis Study G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med.* 2001; 344: 488-93.
- 19 Heckmann M, Plewig G, Hyperhidrosis Study G. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1255-9.
- 20 Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 731-6.
- 43 Hund M, Sinkgraven R, Rzany B. [Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of oral methanetheliniumbromide (Vagantin) in the treatment of focal hyperhidrosis]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004; 2: 343-9.
- 44 Muller C, Berensmeier A, Hamm H, et al. Efficacy and safety of methanetheline bromide (Vagantin((R))) in axillary and palmar hyperhidrosis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1278-84.
- 45 Worle B, Rapprich S, Heckmann M. Definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 625-8.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 10, September 2021) am 23.09.2021

#	Suchfrage
1	[mh hyperhidrosis]
2	(Hyperhidros* OR hyper NEXT hidros* OR Hyperhydros* OR hyper NEXT hydros*):ti,ab,kw
3	(sweat* AND (axilla* OR armpit* OR underarm*)):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date Between Sep 2016 and Sep 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.09.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	hyperhidrosis[mh]
2	Hyperhidros*[tiab] OR hyper-hidros*[tiab] OR Hyperhydros*[tiab] OR hyper-hydros*[tiab]
3	sweat*[tiab] AND (axilla*[tiab] OR armpit*[tiab] OR underarm*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR

#	Suchfrage
	textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.09.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	hyperhidrosis[mh]
2	Hyperhidros*[tiab] OR hyper-hidros*[tiab] OR Hyperhydros*[tiab] OR hyper-hydros*[tiab]
3	sweat*[tiab] AND (axilla*[tiab] OR armpit*[tiab] OR underarm*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.09.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Definition und Therapie der primären Hyperhidrose; S1-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 013-059. 01.11.2017. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-059l_S1_Hyperhidrose_Definition_Therapie_2018-01-verlaengert.pdf.
2. **Obed D, Salim M, Bingoel AS, Hofmann TR, Vogt PM, Krezdorn N.** Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of treatment and quality-of-life outcomes for hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45(4):1783-1791.
3. **Stuart ME, Strite SA, Gillard KK.** A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis. *J Drug Assess* 2020;10(1):35-50.

[A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Stuart et al., 2021: RoB und Ergebnisse für Aluminiumsalze

Table 1. Summary and risk of bias for aluminum salt studies.

Study and Intervention(s)	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
Flanagan et al. ¹⁹ * 20% topical aluminum chloride hexahydrate (AC) vs. botulinum toxin A (BTX-A) injections	Axillary Single-center, 12-week, randomized, parallel, open-label, study <i>N</i> = 50 (<i>n</i> = 25 AC, <i>n</i> = 25 BTX-A for 4 weeks); cross over at week 4 allowed for AC patients dissatisfied with treatment	Borderline to high	33.3% HDSS response rate (≥ 2 grade improvement) in AC-treated patients at week 4 vs. 91.7% in BTX-A group; 33.3% of AC-treated patients were "very satisfied" at week 4 vs. 87.5% of patients in BTX-A group Large cross-over (allowed at week 4) from AC to BTX-A therapy (71%) Safety: >50% of subjects treated with AC reported stinging, itching and redness, and >25% reported pain
Flanagan and Glaser ¹⁸ Aluminum chloride (15% aluminum chloride (AC) in 2% salicylic acid gel base (compared to baseline)	Axillary Prospective, open-label, uncontrolled, single-arm study (<i>N</i> = 30); 12-week duration	High	72% HDSS responders; 75% somewhat or very satisfied with treatment compared to baseline Safety: moderate to severe redness (14.3%) moderate to severe itching (28.6%), absent to mild pain (92.9%) and moderate pain (7.1%); 2 subjects did not complete trial due to moderate-to-severe axillary irritation (redness, itching, burning)
Goh ²¹ Topical aluminum chloride hexahydrate 20% W/W ethanol (AC) applied to one palm No treatment applied to other palm	Palmar Small (<i>N</i> = 12), W/P, single author, assessor-blinded, 6-week study	Unclear	Approximately, two-thirds likely to experience drier palms within 24 h of AC treatment, lasting for 1–2 days Weekly mean skin vapor loss difference averaged 16.4 g water/m ² /h over 4 weeks; all patients reported treated palms to be drier than untreated palms the following morning after starting treatment, and that sweating returned within 2 days of stopping treatment Safety: 1 out of 4 experienced a stinging sensation after application; one patient dropped out due to intolerable side effects
Scholes et al. ²² 20% aluminum chloride applied with a brush for 1 week	Axillary One case series from two dermatology clinics (<i>N</i> = 65)	High	Authors state that 64/65 patients had "excellent control of sweating"; however, statements appear to be authors' interpretation from comments received from 42 patients from one clinic who completed a questionnaire 12 months after the study had concluded Safety: 29 experienced some irritation (described as "minor" by authors, but 28 subjects reported relief following application of 1% hydrocortisone cream on the morning after treatment)

Abbreviations. AC, Aluminum chloride; AE, Adverse event; BTX-A, Botulinum toxin A; HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale; W/P, Within patient. aSOE considered for aluminum chloride body of evidence only.

Abbildung 2: Stuart et al., 2021: RoB und Ergebnisse für Botulinum toxin

Table 3. Summary and risk of bias for botulinum toxin type A studies.

Study and intervention	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
<p>Lueangarun et al.²⁶ Topical botulinum toxin type A liposomal cream (not commercially available) vs. Vehicle <i>*Newly identified relative to Wade et al.¹²</i></p>	<p>Axillary W/P, randomized, double-blind, vehicle-controlled 8-week trial in patients ages 18–50 (N = 20)</p>	Moderate (LRR)	<p>Potential for small short-term benefits of BTX-A cream based on reduced sweat production, expert panel assessments of iodine starch test, HDSS, and patient satisfaction Safety: no AEs (including local skin reactions) were observed in either treatment arm</p>
<p>Budamakuntla et al.²⁵ Botulinum toxin A injections vs. subcutaneous curettage (appears also in Table 4 for curettage results) <i>*Newly identified relative to Wade et al.¹²</i></p>	<p>Axillary W/P, open-label, 3-month comparative study of efficacy and safety of botulinum toxin A injections and subcutaneous curettage in adults (N = 20)</p>	Moderate (LRR)	<p>Large decrease in sweat rate consistent with HDSS score decrease After BTX-A injections, mean HDSS decreased 1.75 points at month 3 (p < .0001) and by 1.35 points at month 6 (p < .0001) After suction curettage, mean HDSS decreased 1.70 points at month 3 (p < .0001) and 1.20 points at month 6 (p < .0001) Safety: after toxin injections no patients reported pain or other AEs; after the suction-curettage procedure, 2 had bruising which resolved in 3 days; one had a painful bridle (fibrosis) formation in the surgical site persisting for 2–3 months</p>
<p>Montaser-Kouhsari et al.^{27 a} Botulinum toxin A injections, 250 MU (per side) vs. botulinum toxin A administered by iontophoresis <i>*New study identified from reference review</i></p>	<p>Axillary W/P, randomized trial comparing botulinum toxin A injections to botulinum toxin A administered by iontophoresis over 6 months (N = 11)</p>	Moderate (LRR)	<p>Iontophoresis of BTX-A reduced sweat production (gravimetry) by 73%, 22%, and 32% after 1 week, 1 month, and 6 months, respectively; injection reduced sweat production by 84%, 76%, and 50%, respectively At month 6, all but one of the injection groups reported being very satisfied; for iontophoresis, no participant reported being very satisfied, 9 reported being satisfied, and 2 reported dissatisfaction Safety: no AEs other than pain were reported. Pain perception (VAS score 0–100) was significantly lower in with iontophoresis vs. injection (15.0 vs. 20.0, p < .05)</p>
<p>Yamashita et al.³³ Botulinum toxin A 60U in right palm injections vs. no treatment <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Palmar W/P, non-randomized, 6-month clinical trial in adults (N = 27)</p>	Moderate (LRR)	<p>Quantity of sweat on the treated hand decreased to approximately one-fifth at one month after injection. Sweat quantity increased slightly over time but remained less than half at 6 months after injection; significant difference was observed when compared to before injection. Safety data were not presented; authors note “very little effect on grip strength”</p>
<p>Schnider et al.³² Botulinum toxin A injections (BTX-A; Dysport) 120 units vs. placebo (saline) <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Palmar W/P, randomized, double-blind, 13-week comparison in adults with socially handicapping palmar hyperhidrosis (N = 11)</p>	Moderate (LRR)	<p>Mean sweat reduction of 40% from baseline (digital images) and a 40% improvement using a visual analog scale were reported at 8 weeks (p < .002) with BTX-A; neither the objective measurement nor the subjective rating showed a statistically significant reduction of sweating in the placebo-treated palms Safety: no serious AEs; 3 patients reported minor handgrip weakness in the BTX-A-treated hand, and 3 reported injections were more painful in BTX-A-treated hands vs. placebo</p>
<p>Lowe et al.³⁰ Botulinum toxin A injections (BTX-A) vs. placebo (normal saline) <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Palmar W/P, randomized, 28-day comparison in adults ages 18–80 (N = 19 each group)</p>	Moderate (LRR)	<p>Patients experienced a decrease in sweat production of approximately two thirds with BTX-A injections and about one third with placebo at 28 days; 17/17 rated the treatment as successful in the BTX-A-treated palm vs. 2/17 with placebo (p < .0001) Safety: no major AEs reported; 4 patients reported AEs (hand or finger numbness of short duration, pain in hand)</p>
<p>Glogau²⁸ Topical botulinum toxin A (200 U) combined with proprietary transport peptide (not commercially available) vs. vehicle <i>*Reevaluated based on W/P design</i></p>	<p>Axillary W/P, randomized, vehicle-controlled 4-week trial (N = 12)</p>	Moderate (LRR)	<p>Week 4 gravimetric sweat reduction was 65.3 ± 21.5% (BTX-A) vs. 25.3 ± 66.2% (vehicle; p < .05); minor’s iodine starch consistent with large response rate in BTX-A group Safety: no systemic AEs were reported. Local AEs (n = 4) occurred in vehicle-treated axillae and included mild folliculitis, tenderness, erythema, and eczema</p>

(continued)



Study and intervention	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
Ibrahim et al. ²⁹ Onabotulinumtoxin-A injections vs. suction-curettage (appears also in Table 4 for curettage results) <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Axillary W/P, randomized, comparative study (unblinded) in adults 18–65 with 6-month follow-up (N = 20)	Moderate (LRR)	At month 3, toxin injections decreased sweat production by 72.1% vs. 60.4% for suction-curettage, <i>p</i> = .29 Duration of effect was ~6 months Toxin injections resulted in a larger decrease in HDSS than suction-curettage by 0.80 points (month 3; <i>p</i> = .0002) and 0.90 points (month 6; <i>p</i> = .0017) Safety: after toxin injections, none of the 20 patients reported discomfort or adverse reactions; after suction-curettage, patients reported axillary discomfort for about a week; 3 patients in the suction-curettage group reported hyperpigmentation
Naver et al. ³¹ Botulinum toxin A injection vs. no treatment <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Axillary; palmar W/P, unblinded study comparing treated vs. non-treated axilla (<i>n</i> = 13), and/or palms (<i>n</i> = 19) (N = 28 total); 1-year follow-up	Borderline (LRR)	Consistent pattern of improvement in all outcomes Sweating disappeared in 8/13 (axillary) and 5/19 (palmar) or was markedly reduced in another 5/13 (axillary) and 10/19 (palmar) Duration of effect was 2 to 5 months Safety: reduced finger grip in two-thirds of palmar patients; 2 patients with intense pain from injection
Heckmann et al. ¹⁷ Botulinum toxin A injection vs. placebo <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Axillary W/P, multicenter, randomized, placebo-controlled, 2-week study (26-week follow-up) (N = 145)	Low (LRR)	Large (approximately 88%) decrease in mean rate of sweat production at week 2 in botulinum toxin A treated group; at week 24, sweat production was reduced by approximately 65% (open label after 2 weeks) Safety: no major AEs reported during first 14 weeks. Temporary adverse effects included headache in 4 patients, muscle soreness of the shoulder girdle in 2, increased facial sweating in 1, and axillary itching in 1

Abbreviations. AE, Adverse event; BTX-A, Botulinum toxin A; HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale; LRR, Large response rate; W/P, Within patient.

^aSOE considered for botulinum toxin A injection body of evidence only.

Abbildung 3: Stuart et al., 2021: RoB und Ergebnisse für Iontophoresis

Table 5. Summary and risk of bias for iontophoresis studies.

Study and intervention	HH population and design	Risk of bias	Key results/critical appraisal findings
Dahl ⁴¹ Tap water iontophoresis vs. Sham <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar W/P, double-blind, randomized single center trial in adults (N = 11); 3-months duration	Moderate	Iontophoresis-treated patients achieved a median reduction in sweating compared to the untreated side of 38% ($p < .01$) after a median number of 10 treatments of 4 mA of direct current compared to the untreated side (baseline sweating was not reported) 6 patients continued maintenance treatment every second week and achieved an 81% (median) reduction at 3 months ($p < .05$) Satisfaction: not assessed. Duration of effect: 2 weeks Safety: no AEs (e.g. soreness, erythema) reported
Karakoc et al. ⁴² Direct electrical current based on tap water iontophoresis vs. placebo <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmoplantar W/P, blinded, interrupted time-series study with objective measurement by non-blinded assessors (N = 15); 5 weeks duration	Moderate	Significant change only with direct current iontophoresis treatment (baseline sweating rate approximately 3 g/h and post-treatment sweating rate < 0.5 g/h, i.e. more than 80% reduction), but not with alternating current sham treatment suggesting that direct electrical current iontophoresis for palmoplantar HH is effective in reducing sweat intensity Safety: no AEs (e.g. soreness, erythema) reported
Stolman ⁴⁰ Tap water iontophoresis (electrode exposed to 90 V and 12–12 mA direct current) vs. control hand with tap water and no electrode <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar W/P, unblinded, placebo controlled, 3-week study in adults (N = 18)	Borderline	"Marked reduction" in sweating of the treated hand was reported by 15/18 treated subjects compared to no reduction in the untreated hand Objective assessment by starch-iodine imprint confirmed subjective reports; 2 subjects did not improve subjectively or by starch-iodine imprint Safety: 3 patients experienced slight and transient vesiculation of the skin; 12 patients reported redness for several hours after treatment; 2 patients reported intermittent hand tingling sometimes lasting several days
Na et al. ⁴⁴ Non-standard "dry-type" iontophoretic device (dry hand-held iontophoresis device; 5–15 mA direct current) <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar W/P, unblinded, 2-week trial in adults 18–34 years of age (N = 10)	Borderline	Patients treated with 5–25 mA for 30 min daily for 1 week, then every other day for 1 week with dry-type iontophoresis reported a sweat reduction of 33–51% (average 42.7% reduction in treated palm vs. 1.8% in untreated palm) of baseline Duration of effect: 2 weeks (end of study) Safety: no major AEs; erythema, mild local burning and dark lines were reported (no numbers or percentages reported)
Choi et al. ⁴⁵ Dry iontophoresis <i>Included for analysis of safety only</i> <i>*Reevaluated based on W/P design</i>	Palmar (N = 23)	Safety only	N/A for efficacy Safety: two subjects dropped out after experiencing pruritic erythematous macules and asymptomatic hyperpigmented linear streaks on the treated left hands during the first week of treatment; the pruritic erythematous macules were relieved by application of a topical steroid agent for a week, and the asymptomatic hyperpigmented linear streaks disappeared spontaneously after discontinuing the electric device Safety: two cases of mild local adverse effects were noted.
Kim et al. ⁴³ Tap water iontophoresis vs. sham <i>*Newly identified relative to Wade et al.¹²</i>	Palmar Randomized, single-blind (patients only) controlled trial in adults and children ≥ 13 years of age (N = 29); 2 weeks of treatment with 6-week follow-up	High	85–90% of patients receiving iontophoresis may achieve grade 2 or 3 (mild or moderate) improvement on the starch-iodine test at 2 and 3 weeks compared to approximately 30% of patients receiving sham treatment at week 2 and 19% of sham treatment patients at week 3 Mean sweat secretion rate at week 2 decreased by 91.8% in the iontophoresis group vs. 39.1% in the sham group. At 3 weeks, the respective decreases in the mean secretion rate were 85% and 18.0% Duration of effect: 3 weeks Safety: one subject reported localized erythema of both hands. No major AEs; larger, longer studies are needed to adequately assess safety

Abbreviations. AE, Adverse event; HDSS, Hyperhidrosis Disease Severity Scale; LRR, Large response rate; W/P, Within patient.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo