

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff 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

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 handelbar 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 palmaren Hyperhidrose gibt, ist einfach nicht praktikabel, 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 verdammenswert; 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