

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Glycopyrronium (Axhidrox)*

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.08.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens für Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose gegenüber Placebo .....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BL	Baseline
DLQI	Dermatology Life Quality Index, Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HidroQoL	Hyperhidrosis Quality of Life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
RR	Relatives Risiko
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
<b>Anschrift:</b>	Sudbrackstraße 56 33611 Bielefeld, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Dr. August Wolff GmbH &amp; Co. KG Arzneimittel</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Sudbrackstraße 56 33611 Bielefeld, Deutschland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Glycopyrronium (Ph.Eur.)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>D11AA01</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>09529</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme, Packung mit 50 g Creme PZN: 18186347</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>R61.- Hyperhidrose: R61.0 (Hyperhidrose, umschrieben), R61.9 (Hyperhidrose, nicht näher bezeichnet)</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I9415, I9414, I14226, I14225, I32318, I14231, I14229, 14228, I14230, I14227</b>



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Axhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet	01.06.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Leitungswasseriontophorese
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung sowohl der primären axillären Hyperhidrose (Beratungsanforderung 2021-B-333) als auch der schweren primären axillären Hyperhidrose (Beratungsanforderung 2022-B-066) eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Leitungswasseriontophorese bestimmt. Diese Bewertung ist nicht vollständig nachvollziehbar:

Die gültige S1-Leitlinie empfiehlt die Leitungswasseriontophorese nicht für die Behandlung der axillären Hyperhidrose. Ein aktueller systematischer Review aller Behandlungsoptionen einer primären Hyperhidrose fand keinerlei belastbare Evidenz für die Anwendung der Leitungswasseriontophorese bei axillärer Hyperhidrose. Somit ist die Leitungswasseriontophorese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine zVT im Anwendungsgebiet.

Die S1-Leitlinie beschreibt unabhängig vom Schweregrad ein stufenweises Vorgehen bei der Behandlung der primären axillären Hyperhidrose: Als First-line Therapie wird eine topische Therapie mit Aluminiumchlorid-haltigen Externa empfohlen. Erst nach Versagen einer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

topischen Therapie ist eine Injektionstherapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A indiziert.

Bei Glycopyrronium handelt es sich um eine neue Therapiestufe, so dass als zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO die unmittelbar benachbarten Therapiestufen anzusehen sind: eine topische Anwendung einer Aluminiumchlorid-haltigen Rezeptur (mind. 15 %) oder, bei Versagen auf diese Therapie, eine Injektionstherapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Das Anwendungsgebiet von Glycopyrronium lautet: „Axhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.“

Die Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrronium basiert primär auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase 3 Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a mit paralleler Gruppenzuteilung und Evidenzlevel 1b. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (Tabelle 1-7):

- Morbidität
  - Übermäßiges Schwitzen
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) Index
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) Questionnaire.

Die Angaben in den Studienberichten beziehen sich jeweils auf Glycopyrroniumbromid. Im Dossier erfolgte vor dem Hintergrund der Vorgaben in der „FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances“ und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung des aktiven Bestandteils Glycopyrronium. 2,75 mg Glycopyrroniumbromid entsprechen 2,2 mg Glycopyrronium (maximal 8,8 mg/Tag, entspricht 4,4 mg pro Achselhöhle).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens für Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose gegenüber Placebo

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Mortalität</b>			↔
<b>Morbidität</b>			↑↑
<b>Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	LS-MWD: -0,81 [-1,35; -0,27] p = 0,0038 Hedges' g: -0,50 [-0,82; -0,18]	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Schweißreduktion um ≥ 50 % an Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,60 [0,42; 0,85] p = 0,0032	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Schweißreduktion um ≥ 75 % an Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,49 [0,28; 0,87] p = 0,0114	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Schweißreduktion um ≥ 90 % an Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,38 [0,17; 0,87] p = 0,0124	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			↑↑
<b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	Differenz in Median: -5,0 [-6,0; -2,0] p < 0,0001 Hedges' g: -0,60 [-0,91; -0,28]	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	Differenz in Median: -4,0 [-6,0; -1,0] p = 0,0003 Hedges' g: -0,65	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
	[-0,97; -0,34]		
<b>HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq</math> 6 Punkte an Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,35 [0,21; 0,56] p < 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq</math> 4 Punkte an Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,44 [0,30; 0,65] p < 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq</math> 6 Punkte an Tag 15</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,42 [0,26; 0,68] p = 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq</math> 4 Punkte an Tag 15</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,47 [0,31; 0,72] p = 0,0003	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	Differenz in Median: -3,0 [-5,0; -1,0] p = 0,0016 Hedges' g: -0,52 [-0,83; -0,21]	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>DLQI -Verbesserung um <math>\geq</math> 5 Punkte an Tag 29</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,66 [0,47; 0,92] p = 0,0129	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>DLQI -Verbesserung um <math>\geq</math> 5 Punkte an Tag 15</b>			
Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a	RR: 0,49 [0,32; 0,75] p = 0,0005	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Sicherheit</b>			↔
↑: 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			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Differenz in Least Square Mean; RR: Relatives Risiko            Quellen: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier</p>			

Für Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose (Hyperhidrosis Disease Severity Scale: Grad 3-4) zeigen sich konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, denen keine Nachteile in der Mortalität und Sicherheit gegenüberstehen (Tabelle 1-7).

Glycopyrronium zeigt im Vergleich zu Placebo insbesondere

- Eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des übermäßigen Schwitzens durch Glycopyrronium. Dies zeigte sich in der Verringerung der absoluten und prozentualen Schweißproduktion bis Tag 29. Alle Responderanalysen waren bis einschließlich einer Schweißreduktion um mehr als 90 % statistisch signifikant.
- Eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels HidroQoL und DLQI erhoben wurde, durch Glycopyrronium.

Die supportive Phase 1b Studie Hyp-02/2015, eine RCT, und die supportive Phase 3 Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b bestätigen die Ergebnisse der pivotalen Studie.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Glycopyrronium ist das erste Arzneimittel, das bei der äußerlichen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose von Erwachsenen einen Zusatznutzen in der Wirksamkeit zeigt und dabei ein gutes Verträglichkeitsprofil hat.

Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund der RCT mit Evidenz der Stufe 1b als Hinweis eingestuft. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird wegen der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Schweißproduktion und der verbesserten Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo als beträchtlich eingestuft. Damit ergibt sich für Glycopyrronium für Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Placebo.

Aufgrund der deutlich unterscheidbaren Darreichungsformen bzw. Applikationsrouten sind keine vollständig verblindeten, direkten Vergleichsstudien von Glycopyrronium (eine Öl-in-Wasser Creme) mit Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen (häufig wässriger oder alkoholischer Lösung) oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (Injektion) durchführbar. Das hohe Verzerrungspotenzial solcher Studien würde keine belastbaren vergleichenden Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit zulassen. Die hier vorgelegte Evidenz lässt nicht direkt auf eine Überlegenheit von Glycopyrronium gegenüber Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen oder Clostridium botulinum Toxin Typ A schließen. Aufgrund dieser Einschränkung wird folgender Zusatznutzen beansprucht:

**Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen.**

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Ursache der schweren primären axillären Hyperhidrose ist eine neuronale Dysregulation des autonomen Nervensystems, die ein abnormales Schwitzverhalten bedingt. Sie ist eine chronische, therapiebedürftige Erkrankung, die durch eine objektivierte Klinik (standardisierte Schweißtests) und einen patientenindividuell hohen, messbaren Leidensdruck charakterisiert ist. Die schwerwiegende, stigmatisierende Erkrankung schränkt die Lebensqualität der Betroffenen massiv ein, mit deutlich negativen Auswirkungen auf berufliche und soziale Beziehungen, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die emotionale und geistige Gesundheit. Trotz der Belastung für die Patientinnen und Patienten beanspruchen sie oft nur verzögert oder gar keine ärztliche Behandlung.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Glycopyrronium umfasst Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose. Für diese schwerwiegende Erkrankung stehen in Deutschland nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung. Damit besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an nicht-invasiven, sicheren und wirksamen Behandlungen für Patientinnen und Patienten, deren schwere primäre axilläre Hyperhidrose nicht ausreichend kontrolliert werden kann und deren Lebensqualität dadurch stark beeinträchtigt ist.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für die schwere primäre axilläre Hyperhidrose sind begrenzt. Üblicherweise erfolgt ein stufenweises Vorgehen, wobei man zunächst mit einer topischen Therapie mit Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen (mind. 15 %) beginnt. Die Injektionstherapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A wird vor allem erst dann eingesetzt, wenn die topische Therapie mit Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen (mind. 15 %) keine zufriedenstellende Wirkung zeigt. Zur Behandlung mit Leitungswasseriontophorese,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Radiofrequenz, Mikrowellen oder Ultraschall liegt nur wenig Evidenz vor. Als weitere, nachgelagerte Option kann eine chirurgische Reduktion der vorhandenen Schweißdrüsen erfolgen. Aufgrund fehlender Evidenz für die Wirksamkeit oder schwerer Nebenwirkungen werden systemische Therapien nur temporär oder in Einzelfällen eingesetzt.

Den topischen Anticholinergika, zu denen Glycopyrronium zählt, weist die S1-Leitlinie noch keinen Platz im Therapieschema bei der Behandlung der primären axillären Hyperhidrose zu, da es bislang noch kein solches Präparat in der betreffenden Indikation als Fertigarzneimittel gab.

Glycopyrronium schließt als erste Therapie, die ausschließlich zur topischen Behandlung von schwerer primärer axillärer Hyperhidrosis bei Erwachsenen zugelassen ist und dabei gut verträglich ist, eine therapeutische Lücke.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	10.956 - 1.071.237
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen	10.956 - 1.071.237
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Jahr 1: 250,97-738,75  Ab Jahr 2: 210,49-738,75
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Aluminiumchlorid-hexahydrat $\geq 15\%$ <sup>b</sup>	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	0
A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Clostridium botulinum Toxin Typ A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	218,07-708,74
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Nicht zu Lasten der GKV				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Axhidrox beträgt zwei Betätigungen der Pumpe pro Achselhöhle (entsprechend 540 mg Creme oder 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle). Nach der Vorbereitung der Pumpe muss diese zweimal ganz heruntergedrückt werden, um die gewünschte Dosis von 540 mg Creme (4,4 mg Glycopyrronium) zu erhalten.

Während der ersten 4 Wochen der Behandlung wird Axhidrox einmal täglich, und zwar vorzugsweise abends, gleichmäßig in jeder Achselhöhle aufgetragen.

Ab der 5. Woche kann je nach Abnahme des axillären Schwitzens die Anwendungshäufigkeit von Axhidrox auf 2-mal pro Woche reduziert werden.

Eine fortwährende Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose mit Axhidrox ist erforderlich, um die Wirkung aufrecht zu halten.

#### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erkrankungen, die durch die anticholinergische Wirkung von Axhidrox verschlimmert werden können (z. B. Glaukom, paralytischer Ileus, instabiler kardiovaskulärer Status bei akuter Blutung, schwere ulcerative Colitis, durch ein toxisches Magakolon komplizierte ulcerative Colitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom.).

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Axhidrox sollte bei Patienten mit schwerer Prostatahyperplasie, Blasenhalobstruktion oder anamnestisch bekanntem oder bestehendem Harnverhalt mit Vorsicht angewendet werden.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Axhidrox mit anderen anticholinerg wirkenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel zu einer Verstärkung der anticholinergen Wirkung führen kann. Dies gilt beispielsweise für die Anwendung von Topiramaten, sedierenden Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidase-Hemmern, Neuroleptika, Antipsychotika und Opioiden.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Glycopyrronium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der geringen systemischen Exposition nach dermalen Anwendung von Axhidrox werden diese Ergebnisse für die dermale Anwendung beim Menschen in der zugelassenen Dosierung als nicht relevant erachtet. Falls erforderlich, kann die Anwendung von Axhidrox während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

Es gibt keine Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Glycopyrronium und es wurden keine Maßnahmen zur Risikominimierung definiert.