

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycopyrronium (Axidrox)

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10
2.5 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: (A) Strukturformel von Glycopyrroniumbromid (GPB), (B) Signalwege für verschiedene muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (M)-Subtypen. 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
GIRK	G-Protein gekoppelter, einwärts gerichteter Kaliumkanal
GP	Glycopyrronium
GPB	Glycopyrroniumbromid
GTP	Guanosintriphosphat
HDSS	Hyperhidrosis Disease Severity Scale
mAChR	Muskarinerner Acetylcholinrezeptor
MAP	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
PLC	Phospholipase C
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glycopyrronium
Handelsname:	Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme
ATC-Code:	D11AA01

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18186347	7004723.00.00	1 g Creme enthält Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), entsprechend 8 mg (RS,SR)-Glycopyrronium. Ein Hub der Pumpe liefert 270 mg Creme, die Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.) enthält, was 2,2 mg (RS,SR)-Glycopyrronium entspricht.	Behältnis mit 50 g Creme für 124 Pumphübe oder 31 Behandlungen in beiden Achseln.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Glycopyrronium (GP, Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme, Kurzform Axhidrox) in Form von Glycopyrroniumbromid (GPB) ist der einzige in Deutschland zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen zugelassene kompetitive Antagonist muskarinergere Acetylcholinrezeptoren (mAChR) (1).

Schwere primäre axilläre Hyperhidrose

Hyperhidrose ist eine krankhafte Form der Schweißproduktion, die über das hinausgeht, was zur Aufrechterhaltung der Regulierung der normalen Körpertemperatur erforderlich ist (2, 3). Unterschieden werden die primäre und sekundäre Hyperhidrose. Die primäre Hyperhidrose ist idiopathisch und betrifft unter anderem die Achselhöhlen (primäre axilläre Hyperhidrose), kann aber auch an Handflächen und Fußsohlen auftreten (2, 3).

Pathophysiologisch handelt es sich um eine Dysregulation des autonomen (sympathischen) Nervensystems. Durch die Überstimulation der cholinergen Rezeptoren ekkriner Schweißdrüsen kommt es zu erhöhten Spiegeln des Neurotransmitters Acetylcholin und damit zu übermäßigem Schwitzen an bestimmten Körperstellen (4). Im Gegensatz dazu resultiert die sekundäre Hyperhidrose aus einer Grunderkrankung oder der Verwendung bestimmter Medikamente und führt zu eher generalisiertem übermäßigem Schwitzen (2, 3, 5). Patienten, die an primärer und sekundärer Hyperhidrose leiden, zeigen keine morphologischen Veränderungen oder eine erhöhte Anzahl von Schweißdrüsen in den betroffenen Hautarealen (2).

Die schwere primäre axilläre Hyperhidrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen massiv einschränkt, mit deutlich negativen Auswirkungen auf berufliche und soziale Beziehungen, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die emotionale

und geistige Gesundheit. So werden die negativen Auswirkungen der Hyperhidrose als vergleichbar mit denen der Psoriasis und anderer chronischer Krankheiten eingestuft (5, 6). Wirksame Methoden zur Behandlung der primären und sekundären Hyperhidrose sind begrenzt (7).

Wirkmechanismus

GPB (3[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl pyrrolidinium bromide) ist das Bromidsalz von GP, einem Anticholinergikum mit gut beschriebener Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit (4, 8, 9).

GP (Abbildung 1 A) ist ein kompetitiver Antagonist an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (mAChR) der Schweißdrüse. Die Aktivität der Schweißdrüsen wird über den Sympathikus gesteuert, allerdings ist die Überträgersubstanz vom postganglionären Neuron zur Schweißdrüse Acetylcholin. Im Vergleich zu anderen, eher lipophilen Antagonisten muskarinergere Rezeptoren wie z. B. Scopolamin enthält GPB eine stark polare, quartäre Ammoniumgruppe (Abbildung 1, A). Daher liegt GPB bei physiologischen pH-Werten vorwiegend in der ionisierten Form vor, wodurch die orale Verfügbarkeit und die Penetrationsfähigkeit durch die Blut-Hirnschranke begrenzt wird. So können systemische Nebenwirkungen und vor allem Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem reduziert werden (9). GPB ist weder phototoxisch noch genotoxisch oder karzinogen und daher zur dauerhaften Anwendung bei chronischen Erkrankungen geeignet (9).

Insgesamt werden fünf membranständige mAChR-Subtypen unterschieden, die nach Aktivierung über eine G-Protein (GTP-bindendes Protein) gekoppelte Kaskade ihre zellulären Effekte ausüben. Die Subtypen mAChR M₁ und M₄ sind in der suprabasalen Schicht der Epidermis lokalisiert (10). In den Schweißdrüsen kommen überwiegend M₃-Rezeptoren vor (9). Der für die Schweißbildung relevante Subtyp M₃ ist ein G_q-Protein gekoppelter Rezeptor. Die Reaktionswege der Aktivierung von mAChR sind sehr komplex. Nach Bindung des Liganden an diese Subtypen wird Phospholipase C aktiviert, die wiederum einen Signalweg in Gang setzt, der zu erhöhten intrazellulären Kalziumspiegeln mit meist exzitatorischen Effekten führt (Abbildung 1, B). In der glatten Muskulatur führt dies z. B. zu einer Erregung und Kontraktion. Die Rezeptor-Subtypen M₂ und M₄ hingegen sind an das G_{i/o}-Protein gekoppelt und nach Aktivierung dieser Rezeptoren kommt es zu einer Hemmung der Adenylatzyklase. Der daraus resultierende Abfall des intrazellulären Spiegels an zyklischem AMP (cAMP) ist je nach Zelltyp mit weiteren inhibitorischen Effekten verbunden (Abbildung 1, B) (9, 11).

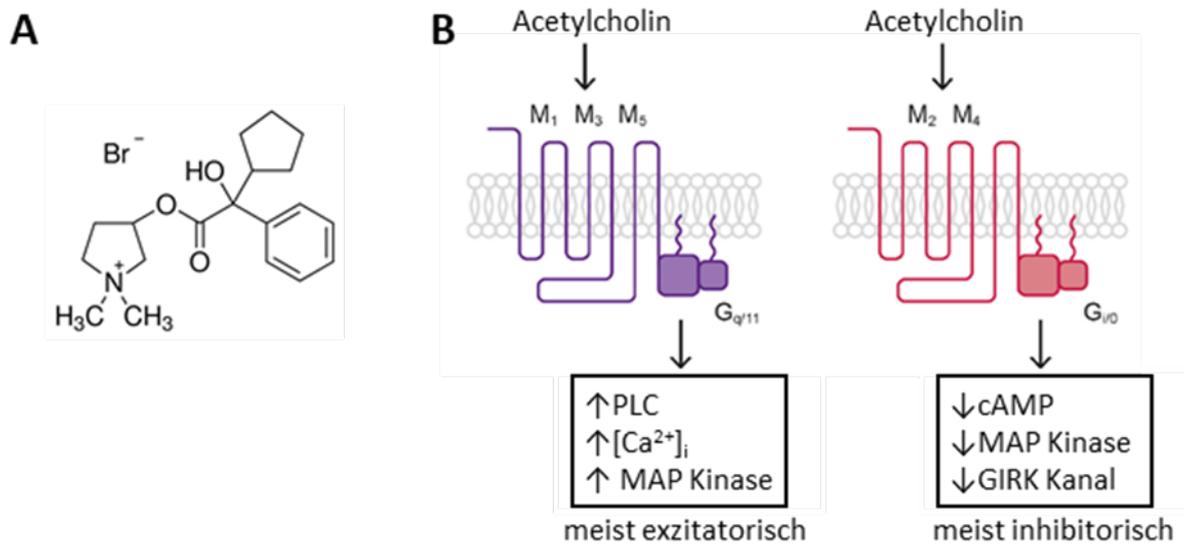


Abbildung 1: (A) Strukturformel von Glycopyrroniumbromid (GPB), (B) Signalwege für verschiedene muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (M)-Subtypen.

Alle Rezeptoren bestehen aus sieben Transmembrandomänen und koppeln an G-Proteine. M₁, M₃ und M₅ koppeln an G_{q/11}, während M₂ und M₄ an G_{i/o} koppeln. AMP: Adenosinmonophosphat; cAMP: zyklisches AMP, GIRK: G-Protein gekoppelter, einwärts gerichteter Kaliumkanal; MAP Kinase: mitogen-aktivierte Proteinkinase; PLC: Phospholipase C Modifiziert nach Chabicovsky et al. 2019 (9).

GPB bindet mit hoher Affinität an alle fünf mAChR-Subtypen, wohingegen die Substanz an nikotinergen AChR nicht aktiv ist (8). In *in vitro* Assays mit humanen, rekombinanten CHO-K1 Zellen konnte gezeigt werden, dass GPB mit höchster Affinität an den M₁ und M₃ Rezeptor-Subtyp bindet, gefolgt von M₄, M₅, und M₂. Ein Radioliganden-Bindungstest ergab die höchste Affinität für den M₁-Rezeptor-Subtyp, gefolgt von den Subtypen M₄, M₅, M₃ und M₂ (9). Nach Rezeptorstimulation hemmt GPB die Bindung des GTP-Analogons GTPγ an die Rezeptoren M₁, M₂ und M₄. Außerdem hemmt GPB in rekombinanten CHO-K1 Zellen nach Stimulation der Rezeptor-Subtypen M₃ und M₅ Inositol 1-Phosphatase-induzierte Reaktionen (9). In einer *ex vivo* Studie an menschlicher Haut wurde die zeitabhängige Penetrations- und Permeationsfähigkeit bei topischer Anwendung von GPB (1 % Creme und 4 % Gel) untersucht. Für die 1 % Creme wurde festgestellt, dass die maximale Penetration innerhalb von 100 Minuten erfolgte und die höchsten Konzentrationen an GP im Stratum corneum erreicht werden. Die Penetration selbst war mit 18-34 % der applizierten Creme moderat und die Permeation niedrig (7 % nach 100 Minuten). Die Ergebnisse bei Anwendung des 4 % Gels waren vergleichbar. Daraus lässt sich ableiten, dass topisch appliziertes GPB in die Haut eindringen und Rezeptoren der Schweißdrüsen erreichen kann (9).

Die äußerliche Anwendung von GPB zur Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose ermöglicht die Aufnahme von GP in die Dermis und die direkte Abgabe an die Schweißdrüsen sowie eine starke Verringerung der systemischen Exposition und des damit verbundenen Risikos für anticholinerge Nebenwirkungen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus wurde auf Grundlage der Fachinformation sowie von Sekundärliteratur dargestellt, die über eine Literaturrecherche in PubMed identifiziert wurde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

2.5 Literatur

1. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Fachinformation Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme, Stand 01.06.2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. CMAJ 2005; 172(1):69–75. doi: 10.1503/cmaj.1040708.
3. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC-H, Lynde C, Lupin M et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg 2007; 33(8):908–23. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33192.x.
4. Lamb YN. Topical Glycopyrronium Tosylate in Primary Axillary Hyperhidrosis: A Profile of Its Use. Clin Drug Investig 2019; 39(11):1141–7. doi: 10.1007/s40261-019-00853-x.
5. Rystedt A, Brismar K, Aquilonius SM, Naver H, Swartling C, Kerstin Brismar, Sten-Magnus Aquilonius, Hans Naver, Carl Swartling. Hyperhidrosis - an unknown

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- widespread "silent" disorder. *Journal of Neurology & Neuromedicine* 2016; 1(4).
Verfügbar unter: <http://www.jneurology.com/articles/hyperhidrosis--an-unknown-widespread-silent-disorder.html>.
6. Kristensen J, Grejsen D, Swartling C, Bygum A. In hyperhidrosis quality of life is even worse than in acne, eczema, or psoriasis. A comparison of Skindex-16 and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Int J Dermatol* 2020; 59(11):e392-e393. doi: 10.1111/ijd.15164.
 7. Brackenrich J, Fagg C. Hyperhidrosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2022.
 8. Prakash A, Babu KS, Morjaria JB. Profile of inhaled glycopyrronium bromide as monotherapy and in fixed-dose combination with indacaterol maleate for the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:111–23. doi: 10.2147/COPD.S67758.
 9. Chabicovsky M, Winkler S, Soeberdt M, Kilic A, Masur C, Abels C. Pharmacology, toxicology and clinical safety of glycopyrrolate. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 370:154–69. doi: 10.1016/j.taap.2019.03.016.
 10. Kurzen H, Berger H, Jäger C, Hartschuh W, Näher H, Gratchev A et al. Phenotypical and molecular profiling of the extraneuronal cholinergic system of the skin. *J Invest Dermatol* 2004; 123(5):937–49. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23425.x.
 11. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50(2):279–90.