

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glycopyrronium (Axhidrox)

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Modul 3 A

Schwere primäre axilläre Hyperhidrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.1.1 Schweißdrüsen und zugehörige cholinerge Rezeptoren.....	14
3.2.1.2 Pathophysiologie.....	16
3.2.1.3 Diagnostik.....	16
3.2.1.4 Klinisches Bild der schweren primären axillären Hyperhidrose.....	18
3.2.1.4.1 Morbidität und Krankheitslast.....	19
3.2.1.4.2 Beeinflussung der Lebensqualität und Krankheitslast.....	19
3.2.1.5 Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten.....	24
3.2.1.6 Leitlinien.....	24
3.2.1.7 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.2.1 Therapieziele.....	25
3.2.2.2 Bisherige pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten der primären axillären Hyperhidrose.....	25
3.2.2.2.1 Topische Therapie mit Antiperspiranzen.....	25
3.2.2.2.2 Leitungswasseriontophorese mit Schwämmchen.....	26
3.2.2.2.3 Transdermale Therapie über Injektion von Botulinumtoxin A.....	27
3.2.2.2.4 Behandlung mit Radiofrequenz, Mikrowellen oder Ultraschall.....	27
3.2.2.2.5 Chirurgische Schweißdrüsenentfernung.....	27
3.2.2.2.6 Endoskopische thorakale Sympathektomie.....	28
3.2.2.2.7 Systemische Therapie mit anticholinergischer Wirkung.....	28
3.2.2.3 Ungedeckter therapeutischer Bedarf.....	29
3.2.2.4 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Glycopyrronium.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.3.1 Literatur zur Epidemiologie.....	30
3.2.3.2 Versorgungsstudie zur Epidemiologie.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40

3.3	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	59
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	64
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	65
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	66
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	67
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	67
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über ekkrine und apokrine Schweißdrüsen	15
Tabelle 3-2: Schweregradeinteilung der axillären Hyperhidrose (12)	17
Tabelle 3-3: Erhebung des Schweregrads mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) (17, 18)	18
Tabelle 3-4: Anteil der Personen mit primärer axillärer Hyperhidrose mit Einschränkungen bei verschiedenen Aktivitäten infolge von Schwitzen (32).....	21
Tabelle 3-5: Anteil der Personen mit primärer axillärer Hyperhidrose mit Beeinträchtigungen verschiedener Komponenten des täglichen Lebens infolge von Schwitzen (32).....	22
Tabelle 3-6: Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit primärer fokaler Hyperhidrose (28)	23
Tabelle 3-7: Ausgeschlossene Studien	31
Tabelle 3-8: Nationale und internationale Angaben zur Epidemiologie der primären axillären Hyperhidrose	33
Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der schweren primären axillären Hyperhidrose in den nächsten fünf Jahren	36
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose.....	37
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken 65

Tabelle 3-22: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und
Pharmakovigilanz-Aktivitäten 65

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 67

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACh	Acetylcholin
AEK	Apothekeneinkaufspreis
AMNutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AMPPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body Mass Index
Ca ²⁺	Calcium
Cl-	Chlorid
DLQI	Dermatology Quality of Life Index (Dermatologischer Lebensqualitäts-Index)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GP	Glycopyrronium
GPB	Glycopyrroniumbromid
HDSS	Hyperhidrosis Disease Severity Scale
HidroQoL	Hyperhidrosis Quality of Life Index
IU	International Unit
K ⁺	Kalium
KCl	Kaliumchlorid
KI	Konfidenzintervall
mAChR	Muskarinischer Acetylcholinrezeptor
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
OR	Odds Ratio
PLC	Phospholipase C
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Glycopyrronium (Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme) lautet: „Axhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.“ (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme mit dem Wirkstoff Glycopyrronium in dem oben genannten Anwendungsgebiet ist:

- eine topische Anwendung von Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ oder die Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 02.06.2022 hat ein Beratungsgespräch (2022-B-066) (2) nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum oben genannten Anwendungsgebiet stattgefunden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zVT benannt:

- eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %; im folgenden Kurzform: $\geq 15\%$) oder Leitungswasseriontophorese.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Am 24.11.2021 fand ein erstes Beratungsgespräch (2021-B-333) zur Frage der zVT von Glycopyrronium in folgendem Anwendungsgebiet statt (3):

„Axhidrox ist zugelassen zur topischen Behandlung von primärer axillärer Hyperhidrose bei erwachsenen Patienten.“

In diesem Anwendungsgebiet sah der G-BA folgende zVT:

- eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur ($\geq 15\%$) oder Leitungswasseriontophorese.

Bei der Bestimmung der zVT hatte der G-BA die regelhaft anzulegenden Kriterien wie folgt berücksichtigt (4):

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

„Zur Behandlung der Hyperhidrosis sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Clostridium botulinum Toxin Typ A, Bornaprinhydrochlorid, Methantheliniumbromid, Methenamin, Phenol-Methanal-Harnstoff-Polykondensat-Natriumsalz sowie Salbeiblätter.“

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

„Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt zur Hyperhidrosisbehandlung die Leitungswasseriontophorese (gepulster Strom) in Betracht.“

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

„Im Anwendungsgebiet der Hyperhidrosis liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.“

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

„Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.“

Bei der zVT-Bestimmung im Anwendungsgebiet „Topische Behandlung der primären axillären Hyperhidrose“ hatte der G-BA insbesondere auf die S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) referenziert (5). Dort werden als erste Therapiemodalitäten bei der axillären Hyperhidrose topische Therapien mit Antiperspiranzien, insbesondere Aluminiumchlorid-haltige Rezepturen, gefolgt von der Leitungswasseriontophorese genannt. Die DDG hatte in ihrer schriftlichen Äußerung zur G-BA-Beratung bestätigt, dass die topische Anwendung von Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ in der Versorgungspraxis als „First-line Therapie“ eingesetzt wird (4). Dabei differenziert die aktuell gültige S1-Leitlinie nicht zwischen der Behandlung einer schweren und einer nicht-schweren Hyperhidrose, so dass die topische Anwendung von Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ unabhängig vom Schweregrad der Hyperhidrose als First-line Therapie anzusehen ist.

Alle weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurden vom G-BA nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen und folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Insbesondere wurde eine im Therapiealgorithmus auf die Leitungswasseriontophorese folgende Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A mit Verweis auf die Zulassung als zVT ausgeschlossen: „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.“ (6).

Zeitlich nach dem ersten Beratungsgespräch hat die Zulassungsbehörde das Anwendungsgebiet auf die schwere primäre axilläre Hyperhidrose eingeschränkt (7). Trotz dieser signifikanten

Änderung sah der G-BA keine Veranlassung, die zVT anzupassen. Diese Auffassung erscheint aus folgenden Gründen als partiell nicht sachgerecht:

Die S1-Leitlinie misst der Leitungswasseriontophorese nur einen geringen Stellenwert in der Behandlung der axillären Hyperhidrose bei: „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 ist die Wirksamkeit und Sicherheit der Iontophorese für diese Indikation schlechter durch gute klinische Studien belegt.“ (5). Dieser Befund wird in einem aktuellen systematischen Review von Stuart *et al.*, 2021 (8) pointierter formuliert: „No valid evidence was found regarding the use of tap water iontophoresis for the treatment of axillary or plantar hyperhidrosis.“ Was grundsätzlich für die Behandlung der axillären Hyperhidrose gilt, gilt umso mehr für die Behandlung der schweren axillären Hyperhidrose: Die Leitungswasseriontophorese gehört somit nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.

Die S1-Leitlinie unterscheidet bei den topischen Therapien dezidiert zwischen 2.1.1.1. Aluminiumchloridhexahydrat und 2.1.1.2. Weitere Externa. Zu den weiteren Externa werden explizit topische Anticholinergika gezählt, deren Stellenwert die Leitlinie aber nicht bewertet, da bisher kein Fertigarzneimittel auf dem Markt war: „Als weitere Externa stehen topische Anticholinergika und gerbsäurehaltige Externa zu Verfügung. Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zu Nutzen und Risiken vor.“ Den topischen Anticholinergika, zu denen Glycopyrronium zählt, weist die S1-Leitlinie konsequenterweise noch keinen Platz im Therapieschema der primären axillären Hyperhidrosebehandlung zu (5).

Die Kombination aus topischer Anwendung, Beschränkung auf die schwere primäre axilläre Hyperhidrose und Zugehörigkeit zur Klasse der Anticholinergika begründet nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse daher die eigenständige Therapiestufe „Topische Therapien mit Anticholinergika“, die im Therapieschema der S1-Leitlinie noch fehlt. Konform mit den Aussagen in der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V zum Vorgang: 2021-B-333 Glycopyrroniumbromid (Stand: November 2021) wäre Glycopyrronium als topische Therapie mit einem Anticholinergikum im Therapieschema nach den topischen Therapien mit Aluminiumchloridhaltigen Antiperspiranzen und der Leitungswasseriontophorese, aber vor der Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A zu verorten (4). Dies wäre eine First-in-Class-Positionierung.

Mit der Einführung von Glycopyrronium sind in der Versorgungspraxis grundsätzlich zwei Szenarien denkbar:

1. Alternative First-line-Therapie. Dies erscheint im vorliegenden Anwendungsgebiet wenig realistisch, da durch die Einschränkung auf die schwere axilläre Hyperhidrose ein niederschwelliger Einsatz anstelle von Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ unwahrscheinlich ist.

2. Alternative Second-line-Therapie. Wenn die schwere axilläre Hyperhidrose nicht durch eine topische Anwendung von Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ kontrolliert wird, ist die Voraussetzung für alle weiteren Therapieoptionen erfüllt. Die beste Evidenz für im deutschen Markt bereits verfügbare Alternativen zur topischen Anwendung von Glycopyrronium liegt für die Injektionstherapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A vor (8).

Da es sich bei Glycopyrronium um eine neue Therapiestufe (First-in-Class-Medikament) handelt, sind gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo als zVT die unmittelbar benachbarten Therapiestufen anzusehen: eine topische Anwendung von Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ oder die Injektionstherapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A (9).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung umfasst die finalen Niederschriften der Beratungsgespräche beim G-BA vom 24.11.2021 und vom 02.06.2022. Zur Darstellung des Evidenzkörpers wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und die S1-Leitlinie herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-066 Glycopyrronium zur Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose; 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-333 Glycopyrroniumbromid zur topischen Behandlung der primären axillären Hyperhidrosis; 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-333 Glycopyrroniumbromid zur topischen Behandlung der primären axillären Hyperhidrosis; 2022.

5. Rzany B, Bechara FG, Feise K, Heckmann M, Rapprich S, Wörle B. Update of the S1 guidelines on the definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(7):945–52. doi: 10.1111/ddg.13579.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten; 2022 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020408>.
7. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Anforderung für eine G-BA Beratung; 2022.
8. Stuart ME, Strite SA, Gillard KK. A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis. *J Drug Assess* 2020; 10(1):35–50. doi: 10.1080/21556660.2020.1857149.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; 2022 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Glycopyrronium ist die erste medikamentöse Therapie, die ausschließlich zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen zugelassen ist (1).

3.2.1.1 Schweißdrüsen und zugehörige cholinerge Rezeptoren

Schwitzen ist ein physiologischer, lebenswichtiger Regulationsmechanismus des Körpers. Man unterscheidet drei natürliche Formen des Schwitzens (2):

1. Thermoregulatorisches Schwitzen, um den Körper durch die Verdunstungskälte des Schweißes an der Hautoberfläche vor Überwärmung zu schützen.
2. Emotionales Schwitzen, das bei nervöser Erregung vor allem an den Handflächen, in den Achseln und an den Fußsohlen auftritt.
3. Gustatorisches Schwitzen, dass beim Kauen scharf gewürzter oder saurer Speisen sowie Alkoholgenuss auftritt.

Die Produktion des Schweißes erfolgt in den Schweißdrüsen. Morphologisch unterscheidet man beim Menschen ekkrine und apokrine Schweißdrüsen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht über ekkrine und apokrine Schweißdrüsen

	Ekkryn	Apokrin
Eröffnung	Oberfläche der Haut	Haarfollikel
Duktus	Lang und dünn	Kurz und dick
Größe des Lumens	Klein	Groß
Verteilung auf der menschlichen Haut	In den meisten Regionen	Stark behaarte Regionen
Hauptwurzel der Innervation	Cholinerg	Adrenerg
Schweiß	Wässrig	Ölig
Entwicklung	Von Geburt an präsent und aktiv	Von Geburt an vorhanden, aber erst in der Pubertät aktiviert
Quellen: (2–4)		

Ekkrine Schweißdrüsen sind von Geburt an vorhanden und aktiv. Sie befinden sich in der Dermis und sind über die gesamte Körperoberfläche verteilt, kommen jedoch besonders gehäuft in Handinnenflächen, Fußsohlen, Achselhöhlen und der Stirn vor. Ekkrine Schweißdrüsen machen mehr als 90 % der Schweißdrüsen aus und sind für die Thermoregulation des Körpers verantwortlich. Jede Schweißdrüse wird durch ein feines Kapillarnetz mit Blut versorgt. Darüber hinaus werden die Drüsenendstücke von einem Geflecht aus sympathischen Nervenfasern umgeben. Das thermoregulatorische Schwitzen wird hauptsächlich über den Sympathikus, einen Teil des vegetativen Nervensystems, gesteuert, das seinerseits unter anderem vom Hypothalamus kontrolliert wird. Nur bei den sympathischen Nervenfasern der ekkrinen Schweißdrüsen ist Acetylcholin (ACh) sowohl prä- als auch postsynaptischer Neurotransmitter, man bezeichnet diese daher auch als postganglionäre cholinerge Nervenfasern (Tabelle 3-1) (2, 3).

Man unterscheidet nach dem jeweiligen selektiven Agonisten zwei cholinerge Rezeptortypen, den nikotinergen und muskarinergen Rezeptor. Die Schweißdrüsen haben überwiegend muskarinerge und kaum nicotinerge Rezeptoren. Muskarinerge Acetylcholinrezeptor (mAChR) sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Fünf mAChR-Subtypen M_1 - M_5 sind identifiziert worden. M_1 , M_3 und M_5 sind $G_{q/11}$ und $G_{i/o}$ -gekoppelt und M_2 und M_4 sind G_i -gekoppelt. Auf der glatten Muskulatur und den exokrinen Drüsen werden überwiegend M_3 -Rezeptoren exprimiert (3, 4).

Der Reaktionsweg bei Aktivierung von M_3 durch ACh ist komplex und läuft über das Phosphoinositol-System. Im ersten Schritt wird über das Protein G_q die membranständige Phospholipase C (PLC), ein Enzym, aktiviert. PLC spaltet von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2), einem Bestandteil der Zellmembran, Inositoltrisphosphat (IP_3) ab, das ins

Cytoplasma diffundiert. Dort setzt es aus intrazellulären Speichern des Endoplasmatischen Retikulums Ca^{2+} frei. Man geht davon aus, dass zusätzlich ein Einstrom von extrazellulärem Ca^{2+} zu dem Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} beiträgt, der eine Reihe weiterer Prozesse initiiert (2).

Der intrazelluläre Ca^{2+} -Anstieg aktiviert einen KCl-Efflux. Durch den chemischen Gradienten wird ein Na^+ - K^+ - Cl^- -Cotransporter aktiviert, der zu einem elektrisch neutralen Einstrom von Na^+ , K^+ und Cl^- in die sekretorischen Zellen führt. Chlorid gelangt durch Cl-Kanäle in das Lumen und das so erzeugte negative Membranpotential führt dazu, dass Na^+ -Ionen aus den sekretorischen Zellen in das Interstitium gepumpt werden, gefolgt von Wasser. So entsteht der nahezu isotonische primäre Schweiß. Die partielle Rückresorption von NaCl in den Schweißkanal während der anschließenden Exkretionsphase führt zu hypotonem Schweiß (2). Ekkriner Schweiß ist klar und geruchlos.

Die ekkrinen Drüsen spielen zudem eine wichtige Funktion in der Haut-Homöostase. Sie scheiden antimikrobielle Peptide aus, darunter Dermcidin, Cathelicidin und Lactoferrin, die zur Kontrolle der Hautflora und zur Bekämpfung von Hautinfektionen beitragen (5–7). Darüber hinaus enthält Schweiß auch sezerniertes IgA und Zytokine, darunter IL-1 und IL-31, die wahrscheinlich zur Immunabwehr und zum Ausmaß von Entzündungsreaktionen beitragen (8).

Im Gegensatz zu den ekkrinen Drüsen scheinen die apokrinen Drüsen des Menschen hauptsächlich über den adrenergen Signalweg gesteuert zu werden (9). Daher sind apokrine Drüsen für anticholinerge Wirkungen wahrscheinlich nicht relevant.

3.2.1.2 Pathophysiologie

Die Hyperhidrose ist durch ein unverhältnismäßig starkes und von der Thermoregulation losgelöstes Schwitzen gekennzeichnet. Sie wird entweder als primär oder sekundär eingestuft. Die primäre Hyperhidrose ist idiopathisch und tritt überwiegend fokal in Achselhöhlen (primäre axilläre Hyperhidrose), Handflächen (palmare Hyperhidrose) und Fußsohlen auf (plantare Hyperhidrose). Die sekundäre Hyperhidrose ist auf eine Grunderkrankung oder die Einnahme von Arzneimitteln oder Veränderungen im Hormonstatus zurückzuführen und betrifft im Allgemeinen viel größere Körperbereiche (10).

Pathophysiologisch handelt es sich bei der primären Hyperhidrose um eine komplexe neuropathische Dysregulation des autonomen Nervensystems, die ein abnormes Schwitzverhalten bedingt (11–14).

Histopathologische Untersuchungen zeigen, dass die Größe und Anzahl der Schweißdrüsen bei Hyperhidrose nicht erkennbar verändert sind (15).

3.2.1.3 Diagnostik

Laut der derzeit gültigen Leitlinie (gültig bis November 2022) erfolgt die Diagnose der primären Hyperhidrose anhand der Anamnese und der Klinik, die bei Bedarf um weitere Tests zur Schweißmenge und zur Messung der Größe des betroffenen Areals ergänzt werden können (12).

Nach Rzany *et al.* (2018) umfasst die Anamnese:

- Beginn der Symptome im Kindes- oder Jugendalter (< 25 Jahre), wobei das Schwitzen im Bereich der Hände meistens schon vor der Pubertät auftritt
- Das Auftreten des Schwitzens ist temperaturunabhängig, unvorhersehbar, und nicht willentlich kontrollierbar
- Fokales Auftreten in einer oder mehreren Prädilektionsstelle(n) mit beidseitigem, symmetrischem Befall
- Auftreten öfter als einmal pro Woche mit Beeinträchtigung des Alltags
- Kein vermehrtes Schwitzen während des Schlafes
- Positive Familienanamnese (12).

Zwei häufig verwendete Tests unterstützen die Diagnose einer Hyperhidrose:

- Der Jod-Stärke-Test nach Minor zur Bestimmung der von der Hyperhidrose betroffenen Hautfläche. Der Test erlaubt darüber hinaus keine Aussagen zur Stärke der Hyperhidrose.
- Die gravimetrische Messung zur Quantifizierung der Schweißproduktion über einen bestimmten Zeitraum. Gravimetrische Messungen sind in kontrollierten Therapiestudien hilfreich, um den Verlauf eines Studienkollektivs vor und nach Therapie zu dokumentieren (12).

Die klinische, semiquantitative Schweregradeinteilung der Hyperhidrose erfolgt aufgrund der in Tabelle 3-2 dargestellten Kriterien (12).

Tabelle 3-2: Schweregradeinteilung der axillären Hyperhidrose (12)

Grad I Leichte Hyperhidrose	Deutlich vermehrte Hautfeuchtigkeit Schwitzflecken (5-10 cm Durchmesser)
Grad II Mäßig starke Hyperhidrose	Bildung von Schweißperlen Schwitzflecke (10-20 cm Durchmesser)
Grad III Starke Hyperhidrose	Schweiß tropft ab Schwitzflecke (> 20 cm Durchmesser)

Somit kann auch die axilläre Hyperhidrose an der Größe der Schwitzflecke in der Kleidung vom normalen Schwitzen unterschieden werden. Flecke bis zu einem Durchmesser von 5 cm können als normales Schwitzen angesehen werden. Schwitzflecke bis zu einem Durchmesser von 10 cm würden einer leichten Hyperhidrose, bis 20 cm einer mäßig starken Hyperhidrose und darüber hinaus einer schweren Hyperhidrose entsprechen (Tabelle 3-2) (12).

Neben der Klinik ist auch die Einschränkung der Lebensqualität für die Einstufung des Schweregrades im Rahmen der Diagnose der Erkrankung wichtig. Dies kann laut Leitlinie z. B. durch den Dermatology Quality of Life Index (DLQI) (16) oder die Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) erfolgen (Tabelle 3-3) (12).

Tabelle 3-3: Erhebung des Schweregrads mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) (17, 18)

Grad 1	Mein Schwitzen fällt nie auf und beeinträchtigt mich nie in meinen Alltagsaktivitäten
Grad 2	Mein Schwitzen ist erträglich, beeinträchtigt mich aber manchmal in meinen Alltagsaktivitäten
Grad 3	Mein Schwitzen ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt mich häufig in meinen Alltagsaktivitäten
Grad 4	Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinträchtigt mich immer in meinen Alltagsaktivitäten

In Bezug auf die Klassifikation auf der HDSS wird die schwere primäre axilläre Hyperhidrose durch die Grade 3 und 4 charakterisiert: Grad 3: „Mein Schwitzen ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt mich häufig in meinen Alltagsaktivitäten.“ und Grad 4: „Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinträchtigt mich immer in meinen Alltagsaktivitäten.“ (Tabelle 3-3) (12).

Darüber hinaus sind weitere Lebensqualitätsfragebögen bekannt, die den gleichen Zweck erfüllen. Ein häufig eingesetztes Erhebungsinstrument ist der validierte Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQoL[®]). Insgesamt werden 18 Fragen in zwei Domänen adressiert. Die Fragen 1-6 betreffen die Domäne „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und die Fragen 7-18 die Domäne „Psychosoziales Leben“ (19–21).

3.2.1.4 Klinisches Bild der schweren primären axillären Hyperhidrose

Die schwere primäre axilläre Hyperhidrose ist eine chronische, therapiebedürftige Erkrankung, die durch eine objektivierte Klinik (standardisierten Schweißtest) und einen patientenindividuell hohen, messbaren Leidensdruck charakterisiert ist (15, 22, 23). Eine Erkrankung liegt dann vor, wenn die Schweißproduktion über diejenige hinausgeht, die zur Aufrechterhaltung der Regulierung der normalen Körpertemperatur an bestimmten Körperstellen erforderlich ist (15, 22, 23). Emotionale Reize wie z. B. Angst oder Stress als Verstärkungsfaktoren des Schwitzens scheinen dabei eher eine Rolle als körperliche Anstrengung oder Hitze zu spielen (2, 11, 24). Die Reizschwelle kann so niedrig sein, dass schon normale Aktivitäten zu einer ständigen und übermäßigen Sekretion führen. Bei den betroffenen Patientinnen und Patienten rinnt Schweiß aus der Achselhöhe und kann zur Durchnässung mehrerer Schichten von Textilien führen (24).

Es gibt Hinweise, dass die zugrundeliegende Ursache der primären fokalen Hyperhidrose eine genetische Erkrankung ist (25). In einer retrospektiven Studie mit 323 Patienten mit palmarer und/oder axillärer Hyperhidrose wiesen 31,5 % eine positive Familienanamnese auf (26). In einer prospektiven Studie mit 58 Patienten mit überwiegend primärer palmarer Hyperhidrose

oder Mischformen (plantar, axillär) wurde bei 65 % der Patienten eine positive Familienhistorie dokumentiert (27). Bei Hamm *et al.* (2006) wurde bei 37 % der 345 Patienten mit axillärer oder palmarer Hyperhidrose auch bei Familienmitgliedern diese Erkrankung berichtet. In der Gruppe der Patienten mit axillärer Hyperhidrose (n=165) waren es 40 % (28).

Bezogen auf die Körperstellen tritt die axilläre Hyperhidrose am häufigsten auf. In einer Untersuchung in Deutschland mit 256 Patienten litten 44,9 % aller Patienten mit Hyperhidrose an der axillären Form (11, 29).

3.2.1.4.1 Morbidität und Krankheitslast

Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung nehmen auch Folgeerkrankungen zu, und zwar insbesondere dermatologische und psychische Begleiterkrankungen.

Dermatologische Begleiterkrankungen

Es gibt vereinzelt Hinweise, dass die ständige Feuchtigkeit zu einer Mazeration der Haut führen und damit in Einzelfällen bakterielles und mykotisches Wachstum begünstigen und zur Intertrigo (entzündete Hautfalten) führen kann (12, 24).

In Einzelfällen kann eine axilläre Hyperhidrose bestehende Dermatosen verstärken, wie z. B. eine Acne inversa (30).

Psychische Begleiterkrankungen

Zu den psychischen Begleiterkrankungen zählen Angst, soziale Ängste und Depressionen. In einer Studie mit 2.017 Patienten aus Kanada und China kamen Angst und Depressionen bei Patienten mit Hyperhidrose im Allgemeinen und auch bei der Subgruppe der Patienten mit axillärer Hyperhidrose signifikant häufiger vor als bei Personen ohne diese Erkrankung, d. h. mit normalem Schwitzen (31). Jeweils 30 % der Patienten mit primärer axillärer Hyperhidrose litten an Angst und Depressionen. Beide Begleiterkrankungen waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) oder geografischer Region. In der Studie ließ sich eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Hyperhidrose und dem Ausmaß von Angst und Depressionen nachweisen (31).

In einem Survey von Strutton *et al.* (2004) lag die Prävalenz der Hyperhidrose unter US-amerikanischen Erwachsenen bei 2,5 %, von denen 50,8 % an axillärer Hyperhidrose litten. Von den Patienten mit einer primären axillären Hyperhidrose litten ca. 30 % an einer schweren Form und davon gaben 35,7 % an, an Depressionen zu leiden - im Vergleich zu 20,1 % der Erwachsenen mit einer leichten primären axillären Hyperhidrose. Überdies fühlten sich 64,6 % der Erwachsenen mit einer schweren primären axillären Hyperhidrose moderat bis schwer emotional beeinträchtigt. Über 50 % der Befragten mit HDSS 3-4 fühlten sich in allen Aktivitäten eingeschränkt, 30 bis 46 % sogar moderat bis extrem eingeschränkt (32).

3.2.1.4.2 Beeinflussung der Lebensqualität und Krankheitslast

Die negativen Auswirkungen von übermäßigem Schwitzen auf die Lebensqualität sind Studien zufolge ähnlich, wenn nicht sogar größer als bei Krankheiten wie dem atopischen Ekzem, Akne oder Psoriasis. 95 erwachsene Studienteilnehmer aus Dänemark und Schweden wurden vor

Einschluss mittels Skindex-16 mit den Domänen körperliche Symptome, Emotionen und Funktionen zu ihrer Lebensqualität befragt und diese in Relation zu anderen dermatologischen Erkrankungen gesetzt. Je höher der Wert, desto größer war der Einfluss der Hauterkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Während in der Domäne Symptome keine relevanten Unterschiede beobachtet wurden, hatten die Patienten mit Hyperhidrose in den Domänen Emotionen und Funktionen deutlich höhere Werte als Patienten mit Ekzem, Akne oder Psoriasis, also eine schlechtere Lebensqualität (33). Eine Untersuchung mittels DLQI bei Patienten mit schwerer primärer Hyperhidrose zeigte, dass ihre Lebensqualität schlechter war als die von Patienten mit schwerer Akne und Psoriasis (34).

Die im Folgenden aufgeführten Studien zeigen, dass die primäre Hyperhidrose zu erheblichen sozialen und beruflichen Einschränkungen und damit zu einer ausgeprägten Verminderung der Lebensqualität führen kann (19, 32, 35, 36).

Schon bei Kindern und Jugendlichen kann die Hyperhidrose die Lebensqualität sehr negativ beeinflussen, insbesondere durch Verringerung des Selbstwertgefühls, der Beeinträchtigung sozialer Kontakte und der Verschlechterung der Schulleistungen. In einer Studie von Mirkovic *et al.* (2018) zur Lebensqualität von 366 schwedischen Kindern und Jugendlichen mit Hyperhidrose (davon n=227 mit axillärer Hyperhidrose) wurde gezeigt, dass der DLQI-Gesamtwert im Durchschnitt bei 10-12 und im Median bei 10-13 lag (36). In der Validierungsstudie von DLQI von Finlay *et al.* (1994) lag der Wert für Kontrollpatienten im Durchschnitt bei 0,5 (SD 1,1), der von Patienten mit atopischem Ekzem bei 12,5 (SD 4,8), mit generalisiertem Juckreiz bei 10,5 (SD 5,8), mit Psoriasis bei 8,9 (SD 6,3), mit viralen Warzen bei 6,7 (SD 5,6). Je höher die Gesamtpunktzahl des DLQI, desto größer ist die Anzahl und Schwere der wahrgenommenen Probleme (16). Die Gesamtpunktzahl reicht von 0-30 und Werte von 0-1 geben an, dass die Erkrankung keinen Einfluss auf das Leben des Patienten hat, bei 6-10 spricht man von einem moderaten Einfluss, bei 11-20 von einem sehr großen Einfluss und bei 21-30 von einem extremen Einfluss auf das Leben des Patienten (37). Zudem hatten in der Studie von Mirkovic *et al.* (2018) von 325 befragten Patienten mit Hyperhidrose über 180 ein geringes Selbstwertgefühl mit negativem Einfluss auf körperliche und soziale Kontakte sowie Beeinflussung der Arbeit in der Schule (ca. 120 bzw. 100 Patienten) (36).

Auch bei Erwachsenen hat die primäre axilläre Hyperhidrose einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, da die Erkrankung die Aktivitäten des täglichen Lebens, soziale Beziehungen, das Studium und das Arbeitsleben sowie das emotionale Wohlbefinden beeinträchtigt. Dieser negative Einfluss nimmt mit dem Schweregrad der Erkrankung zu (32). In der Studie von Strutton *et al.* (2004) hatten bedeutend mehr Erwachsene mit einer schweren primären axillären Hyperhidrose (HDSS 3-4) Einschränkungen bei verschiedenen Aktivitäten infolge des Schwitzens (32) (Tabelle 3-4).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-4: Anteil der Personen mit primärer axillärer Hyperhidrose mit Einschränkungen bei verschiedenen Aktivitäten infolge von Schwitzen (32)

	Arbeitsleben	In der Öffentlichkeit	Neue Kontakte	Familiäre Anlässe/ Freunde	Hand- schütteln	Entwicklung von persönlichen Beziehungen	Intimitäten	Sport
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Gesamt								
Jegliche Einschränkung	37,9	51,3	51,5	39,3	36,1	41,1	49,8	44,0
Moderate bis extreme Einschränkung	16,5	23,3	26,8	17,5	18,1	20,6	27,6	26,7
HDSS-Wert von 1 oder 2								
Jegliche Einschränkung	29,0	40,0	42,3	28,1	28,5	32,4	42,6	35,8
Moderate bis extreme Einschränkung	8,2	12,0	16,9	8,7	11,6	12,4	18,4	17,2
HDSS-Wert von 3 oder 4*								
Jegliche Einschränkung	57,0	74,2	70,2	62,0	51,4	58,5	64,5	60,8
Moderate bis extreme Einschränkung	33,6	45,8	46,7	35,1	31,0	37,0	46,0	45,9
*Zulassungsrelevant Abkürzung: HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale Quelle: (32)								

29,0 % der Patienten mit einem HDSS-Wert von 1 oder 2 hatten Einschränkungen im Arbeitsleben bzw. 8,2 % sogar moderate bis extreme Einschränkungen. Bei Patienten mit einem HDSS-Wert von 3 oder 4, also schwerer primärer axillärer Hyperhidrose, lagen diese Anteile mit 57,0 % bzw. 33,6 % bedeutend höher. Dies zeigte sich auch bei allen anderen aufgeführten Aktivitäten (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5 stellt die Beeinträchtigungen verschiedener Komponenten des täglichen Lebens von Personen mit einer nicht-schweren primären axillären Hyperhidrose (HDSS-Wert von 1 oder 2) denjenigen mit einer schweren primären axillären Hyperhidrose (HDSS-Wert von 3 oder 4) gegenüber.

Tabelle 3-5: Anteil der Personen mit primärer axillärer Hyperhidrose mit Beeinträchtigungen verschiedener Komponenten des täglichen Lebens infolge von Schwitzen (32)

	Gesamt (%)	HDSS-Wert 1 oder 2 (%)	HDSS-Wert 3 oder 4* (%)
Änderung der Art der Freizeitaktivitäten	26,0	18,5	41,6
Reduktion der Arbeitszeit	13,4	9,3	21,9
Verpassen von Ausflügen/Veranstaltungen mit Freunden oder der Familie	11,8	6,7	21,9
Reduktion von Freizeitaktivitäten	20,0	12,9	34,6
Sich unglücklich fühlen	33,5	23,0	54,8
Sich deprimiert fühlen	20,1	12,4	35,7
Reduziertes Selbstvertrauen	54,6	47,6	69,8
Unterstützung von z. B. Familie und Freunden bei der Erledigung von Aufgaben, die sonst selbst erledigt werden würden	9,3	5,0	17,8
Frustration bei einigen täglichen Aktivitäten	38,0	27,8	58,2
Anschaffung zusätzlicher Gegenstände oder Zubehör, um routinemäßige tägliche Aktivitäten zu unterstützen	22,7	18,1	31,4
*Zulassungsrelevant Abkürzung: HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale Quelle: (32)			

Bei neun von zehn dargestellten Parametern des täglichen Lebens sind 2-3-mal so viele Patienten mit einer schweren primären axillären Hyperhidrose durch das Schwitzen eingeschränkt wie diejenigen mit einer nicht-schweren Ausprägung der Erkrankung. Dazu zählen auch Beeinträchtigungen wie „sich unglücklich fühlen“ und „sich deprimiert fühlen“.

Eine Studie mit 320 erwachsenen Patienten mit primärer axillärer Hyperhidrose, deren Lebensqualität mit dem Hyperhidrosis Impact Questionnaire[®] (HHIQ) und dem SF-12 (12-Item Short Form Survey) beurteilt wurde zeigte, dass ein Großteil der Patienten bei Studieneinschluss eine eingeschränkte Lebensqualität hatte (35).

Auch in eine Studie an der Universität Würzburg wurden 345 Patienten mit Hyperhidrose ohne Angabe der Schwere der Erkrankung und 145 Kontrollpersonen ohne Hyperhidrose eingeschlossen. Die Ergebnisse zur Untersuchung der spezifischen dermatologischen Lebensqualität (DLQI) finden sich in Tabelle 3-6 (28).

Tabelle 3-6: Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit primärer fokaler Hyperhidrose (28)

DLQI-Domäne	DLQI-Wert, Durchschnitt (SD)			
	Kontrolle (n = 134)	Patienten mit primärer fokaler Hyperhidrose		
		Gesamt (n = 319)	Axillär (n = 152)	Palmar (n = 109)
Gesamtwert (Spanne 0–30) ¹	0,7 (2,0)	9,2 (5,8)	10,0 (5,6)	8,8 (5,9)
Symptome und Gefühle (Spanne 0–6) ¹	0,4 (0,9)	2,1 (1,3)	2,2 (1,3)	2,1 (1,2)
Tägliche Aktivitäten (Spanne 0–6) ^{1, 2}	0,1 (0,5)	2,6 (1,8)	3,2 (1,5)	2,1 (1,8)
Freizeit (Spanne 0–6) ¹	0,0 (0,3)	1,8 (1,7)	1,9 (1,7)	1,6 (1,7)
Arbeit und Schule (Spanne 0–3) ¹	0,1 (0,4)	1,0 (0,9)	1,0 (0,9)	1,0 (0,8)
Persönliche Beziehungen (Spanne 0–6) ¹	0,0 (0,3)	1,5 (1,6)	1,5 (1,6)	1,7 (1,6)
Behandlung (Spanne 0–3) ^{1,2}	0,0 (0,3)	0,2 (0,6)	0,2 (0,4)	0,4 (0,7)

Je höher die Gesamtpunktzahl des DLQI, desto größer ist die Anzahl und Schwere der wahrgenommenen Probleme (Finlay und Khan 1994). Die Gesamtpunktzahl reicht von 0-30 und Werte von 0-1 geben an, dass die Erkrankung keinen Einfluss auf das Leben des Patienten hat, bei 6-10 spricht man von einem moderaten Einfluss, bei 11-20 von einem sehr großen Einfluss und bei 21-30 von einem extremen Einfluss auf das Leben des Patienten

Abkürzung: DLQI: Dermatology Quality of Life Index

1: Statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und allen Patienten mit Hyperhidrose.

2: Statistisch signifikanter Unterschied zwischen axillärer und palmarer primärer Hyperhidrose.

Quelle: (28)

Patienten mit primärer fokaler Hyperhidrose berichteten über statistisch signifikant größere Beeinträchtigungen ihrer spezifischen dermatologischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Kontrollpersonen (DLQI-Gesamtwert: 9,2 vs. 0,7, $p < 0,001$), das trifft auch auf Patienten mit axillärer Hyperhidrose zu, die einen höheren, d. h. schlechteren DLQI-Gesamtwert (10,0) als Kontrollpatienten hatten (0,7) (Tabelle 3-6). Die Autoren kommen in der Gesamtschau aller erhobenen Daten zur Lebensqualität zu dem Schluss, dass die primäre fokale Hyperhidrose und damit auch die primäre axilläre Hyperhidrose die Arbeitsproduktivität, tägliche Aktivitäten,

emotionales Wohlbefinden und persönliche Beziehungen beeinträchtigt und zu zunehmender sozialer Isolation führen kann (28).

Zusammenfassend legen die Daten zur Lebensqualität insbesondere für die zulassungsrelevante Patientenpopulation mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose den Schluss nahe, dass es sich um eine schwerwiegende, die Lebensqualität in erheblichem Ausmaß beeinträchtigende Erkrankung handelt.

3.2.1.5 Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Das Alter, in dem die primäre Hyperhidrose auftritt, hängt von der Körperstelle ab. Die primäre axilläre Hyperhidrose beginnt in der Regel mit Eintritt in die Pubertät (11, 12). Es gibt Hinweise darauf, dass die Prävalenz der primären Hyperhidrose mit dem Alter abnimmt. Eine Studie in Deutschland stellte eine abnehmende Prävalenz von fokalem Schwitzen mit zunehmendem Alter fest (38) und eine Studie in Japan fand eine höhere Prävalenz der primären Hyperhidrose bei Erwachsenen im Alter von 25-34 Jahren als bei der Altersgruppe der 5-64 Jährigen insgesamt (39). Eine amerikanische Studie kommt zu dem Schluss, dass die Prävalenz der Hyperhidrose bei der Gruppe der 18- bis 39-Jährigen am höchsten sei (22).

Aussagen von Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden sind nicht einheitlich. Mehrere Studien fanden eine bei Männern und Frauen vergleichbare Häufigkeit der primären Hyperhidrose (32, 40–43), in anderen lag die Häufigkeit bei Männern höher als bei Frauen (38, 39).

3.2.1.6 Leitlinien

Die S1 Leitlinie 013-079 zur Definition und Therapie der primären Hyperhidrose wurde im Jahr 2017 publiziert und ist bis zum 31.10.2022 gültig (12).

3.2.1.7 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Ursache der schweren primären axillären Hyperhidrose ist eine neuronale Dysregulation des autonomen Nervensystems, die ein abnormes Schwitzverhalten bedingt. Die schwerwiegende, stigmatisierende Erkrankung mit psychischen Begleiterkrankungen beeinträchtigt bereits im Jugendalter schon bei geringen Schweregraden die Lebensqualität der Patienten. Dazu zählen z. B. Einschränkungen bei den täglichen Aktivitäten, den sozialen Beziehungen, der Schule, Studium und dem Arbeitsleben sowie dem emotionalen Wohlbefinden. Dieser negative Einfluss und die Ausprägung der Begleiterkrankungen nehmen mit dem Schweregrad der Erkrankung zu (12, 13, 24, 32, 36, 44).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

3.2.2.1 Therapieziele

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für die schwere primäre axilläre Hyperhidrose sind begrenzt und die S1-Leitlinie unterscheidet in ihren Therapieempfehlungen nicht dezidiert nach Schweregrad.

In der S1-Leitlinie genannt und explizit für die schwere Hyperhidrose zugelassen sind laut Fachinformation nur Clostridium botulinum Toxin Typ A („Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris“) und Methantheliniumbromid („bei persistenter exzessiver idiopathischer primärer Hyperhidrosis axillaris“) (12, 45, 46).

Im Folgenden wird das stufenweise Vorgehen bei der Behandlung der axillären Hyperhidrose dargestellt. Man beginnt im Allgemeinen zunächst mit einer topischen Therapie. Die Auswahl der geeigneten Behandlungsmaßnahmen sollte individuell auf die Lokalisation, die vorangegangenen Behandlungen und die Wünsche des Patienten abgestimmt werden. Das Therapieziel besteht in einer zufriedenstellenden Reduktion des krankhaften Schwitzens und einer Verbesserung der Lebensqualität des betroffenen Patienten (12).

Bei der axillären Hyperhidrose bieten sich folgende Therapiemodalitäten an, wobei die Reihenfolge bei Bedarf individuell angepasst werden kann (12):

1. Topische Therapie mit Antiperspiranzien
2. Leitungswasseriontophorese mit Schwämmchen
3. Transdermale Therapie über Injektion von 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.

3.2.2.2 Bisherige pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten der primären axillären Hyperhidrose

3.2.2.2.1 Topische Therapie mit Antiperspiranzien

Die S1-Leitlinie unterscheidet in der Erstlinientherapie bei den topischen Therapien dezidiert zwischen „2.1.1.1. Aluminiumchloridhexahydrat“ und „2.1.1.2. Weitere Externa“.

Aluminiumchloridhexahydrat

Aluminiumsalze verschließen durch Komplexbildung/Präzipitation mit Mukopolysacchariden die Ausführungsgänge der ekkrinen Schweißdrüsen und reduzieren so die

Schweißausscheidung. Die Neue Rezeptur-Formularium (NRF)-Rezepturen enthalten Aluminiumchloridhexahydrat in unterschiedlicher Konzentration (10-30 %), entweder in wässriger oder alkoholischer Lösung. Ein Beispiel für die Anwendung bei axillärer Hyperhidrose kann laut Leitlinie eine Rezeptur aus Aluminiumchloridhexahydrat 15,0, Methylcellulose 1,5, Aqua dest. ad 100,0 sein. Da keine klinischen Prüfungen mit den NRF-Rezepturen vorliegen, gibt es nur vage Anwendungsempfehlungen. Hiernach soll die Anwendung unmittelbar vor der Nachtruhe erfolgen, da Patienten mit fokaler Hyperhidrose nachts meist nicht schwitzen und so eine verbesserte Wirksamkeit erwartet wird. Eine mögliche Nebenwirkung ist eine Dermatitis auf den behandelten Hautstellen (12).

Zubereitungen mit Aluminiumchlorid, die aufgrund einer NRF-Rezeptur oder einer anderen individuellen Rezeptur hergestellt wurden, sind nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig und daher nicht in der Arzneimittel-Richtlinie mit zugelassenen Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungs Ausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) zu finden (47).

Weitere Externa

Zu den weiteren Externa werden explizit topische Anticholinergika gezählt, deren Stellenwert die Leitlinie aber nicht bewertet: „Als weitere Externa stehen topische Anticholinergika und gerbsäurehaltige Externa zu Verfügung. Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zu Nutzen und Risiken vor.“ (12).

Den topischen Anticholinergika, zu denen Glycopyrronium zählt, weist die S1-Leitlinie konsequenterweise 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 (12).

3.2.2.2 Leitungswasseriontophorese mit Schwämmchen

Ist die topische Therapie nicht ausreichend wirksam, kann eine physikalische Dauertherapie mit Leitungswasseriontophorese erfolgen. Bei dieser nicht-medikamentösen Therapie werden mehrmals pro Woche 20-30-minütige Stromwasserbäder durchgeführt, bis nach mehreren Wochen die Wirksamkeit eintritt und die Anwendung auf 1-2 Mal pro Woche reduziert werden kann. Die Kosten für die Anschaffung eines Heimgerätes können nach Test auf Wirksamkeit auf ärztlichen Antrag von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Für die Behandlung der axillären Hyperhidrose mit Leitungswasseriontophorese sind spezielle Elektroden in Form von angefeuchteten Schaumstoffpolstern erforderlich (12). Folgende Nebenwirkungen oder Effekte können für kurze Zeit nach der Therapiesitzung an den behandelten Hautarealen auftreten: leichte Dysästhesie, kurzzeitige Hautirritationen nach der Behandlung, Erythem, leichte Verbrennungen durch längeren, direkten Kontakt zur Elektrode (48).

Die Leitungswasseriontophorese spielt bei der axillären Hyperhidrose im Gegensatz zur palmaren und plantaren Hyperhidrose nur eine untergeordnete Rolle, da Wirksamkeit und Sicherheit laut Leitlinie schlechter durch klinische Studien belegt sind (12). So wurde in der klinischen Studie von Thomas *et al.* (2015) gezeigt, dass die Leitungswasseriontophorese zu

keiner klinischen Verbesserung bei axillärer Hyperhidrose führte (49). Die zusammenfassende Bewertung von Stuart *et al.* (2021) zeigte ebenfalls keine Evidenz für die Therapie der axillären Hyperhidrose mit der Leitungswasseriontophorese (50).

3.2.2.2.3 Transdermale Therapie über Injektion von Botulinumtoxin A

Das Anwendungsgebiet des in Deutschland zugelassenen Botulinumtoxin-A-Präparats lautet: „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“ (45). Dazu wird im Bereich der Axilla in etwa 15 bis 20 definierte Punkte Botulinumtoxin A injiziert. Botulinumtoxin A blockiert die autonomen cholinergen postganglionären sympathischen Nervenfasern und Acetylcholin wird nicht mehr freigesetzt. Laut Fachinformation sollten die Injektionen nicht häufiger als alle 16 Wochen wiederholt werden (45). Es kann zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommen. Botulinumtoxin-A-Präparate werden vor allem eingesetzt, wenn die topische Therapie keine zufriedenstellende Wirkung zeigt (12, 51).

3.2.2.2.4 Behandlung mit Radiofrequenz, Mikrowellen oder Ultraschall

Die Evidenzlage beruht überwiegend auf kleineren, unkontrollierten klinischen Studien. Radiofrequenz, Mikrowellen und fokussierte Ultraschalltherapie werden primär für die axilläre Hyperhidrose angeboten. Sie wirken durch thermische Schädigung der Schweißdrüsen in der Subkutis und der darüberliegenden Dermis. Bei allen Interventionen können, da die Wärmewirkung nicht selektiv ist, andere Strukturen der Haut oder der Nerven thermisch beeinträchtigt werden (12).

Radiofrequenztherapie

Bei dieser Therapie werden in mehreren Sitzungen jeweils Mikronadeln mit einem Gerät in die Haut eingebracht und mittels bipolarer Radiofrequenz entweder nur an den Nadelspitzen oder an den gesamten Nadeln kleine Hitzepunkte erzeugt. Dies führt zu einer thermischen Schädigung der Schweißdrüsen. Die Anwendung erfolgt unter lokaler Anästhesie und muss mehrmals wiederholt werden. Die unselektive thermische Schädigung kann zu Verbrennungen und Wundheilungsstörungen führen (12). Langzeitstudien zu dieser Methode stehen noch aus.

Mikrowellen

Zu der unter lokaler Anästhesie durchgeführten Methode liegen nur wenige Daten vor. Auch hier ist eine unselektive thermische Schädigung von Schweißdrüsen und Nerven möglich (12).

Ultraschall

Die unter lokaler Anästhesie durchgeführte Methode wird bisher nur in Einzelfällen eingesetzt (12).

3.2.2.2.5 Chirurgische Schweißdrüsenentfernung

Als weitere, nachgelagerte Option kann bei der axillären Hyperhidrose eine chirurgische Reduktion der vorhandenen Schweißdrüsen erfolgen (12).

Radikale Exzision

In der Axilla wird bei lokaler Betäubung eine radikale Exzision des schweißdrüsentragenden Hautareals durchgeführt. Durch den einseitigen Wundverschluss mittels Dehnungs-, Rotations- oder Verschiebeplastik kommt es zu einer ausgedehnten Narbenbildung, die mit Hypertrophie und Tendenz zur Kontraktur verbunden sein kann. In dem nicht exzidierten Randareal kann ein Restschwitzen nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der damit verbundenen Nachteile und im Vergleich zu den anderen lokalchirurgischen Maßnahmen wird diese Behandlungsoption nur im Einzelfall empfohlen (12).

Subkutane Kürettage, subkutane Saugkürettage und Laser-assistierte Schweißdrüsenaugkürettage

Diese Methoden haben die radikale Exzision abgelöst. Über Hautinzisionen erfolgt der Zugang zur Dermis. Die Entfernung der Schweißdrüsenknäuels kann entweder mittels Kürettage, ggf. mit zusätzlicher Absaugung des unterhalb der Dermis gelegenen Fettgewebes oder eines Lasers (Wellenlänge 924, 975, 1.064 und 1444 nm) erfolgen. Zu diesen Methoden liegen kaum gute prospektiv vergleichende Studien vor und Ergebnisse sind im Einzelfall von der persönlichen Erfahrung des Operateurs abhängig. Die Narbenbildung ist geringer, aber es kann zu Wundheilungsstörungen, Hautnekrosen und anderen operationsbedingten unerwünschten Wirkungen kommen. Auch hier kann ein Restschwitzen einen erneuten Eingriff erforderlich machen (12).

3.2.2.2.6 Endoskopische thorakale Sympathektomie

Bei der endoskopischen thorakalen Sympathektomie wird mittels video-assistierter Thoraskopie der Grenzstrang vom zweiten bis zum fünften thorakalen Ganglion bilateral durch Elektrokauterisation oder Klipping unterbrochen. Es kann operationsbedingt zu Komplikationen, wie dem Horner-Syndrom oder gustatorischem Schwitzen kommen. Häufig kommt es auch zu einem oft schwer kontrollierbaren kompensatorischen Schwitzen (12).

3.2.2.2.7 Systemische Therapie mit anticholinergischer Wirkung

Salbei

Zu Tabletten mit Salbeixtrakt liegen keine kontrollierten Studien vor, und Betroffene berichten über eine fehlende oder unzulängliche Wirksamkeit (12).

Systemische Anticholinergika

Orale Anticholinergika wie Methantheliniumbromid oder Bornaprin werden laut Leitlinie „aufgrund der anticholinergen systemischen Wirkung nur selten als Dauertherapie, aber häufig als situative temporäre Therapie eingesetzt“. Methantheliniumbromid wird „angewendet bei persistenter exzessiver idiopathischer primärer axillärer Hyperhidrose, d. h. es dient bei sonst Gesunden zur Verminderung einer fortbestehenden temperaturunabhängigen, erheblich übersteigerten, das tägliche Leben stark störenden krankhaften Schweißdrüsenaktivität unter den Achseln. Dieses Symptom muss mindestens seit einem Jahr bestehen und ist mit topischen (äußerlichen) Behandlungen nicht ausreichend zu kontrollieren“ (46). Bornaprin ist zugelassen zur Behandlung der Hyperhidrose (52). Unerwünschte Nebenwirkungen können z. B.

Akkommodationsstörungen, Tachykardien, Miktionsstörungen und Konzentrationsstörungen sein (12).

Weitere systemische Therapieansätze

Aufgrund fehlender Zulassungen oder fehlender kontrollierter Studien werden weitere systemische Arzneimittel wie Psychopharmaka, Tranquilizer, Sedativa und Betablocker nur in Einzelfällen eingesetzt (12).

3.2.2.3 Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Die schwere primäre axilläre Hyperhidrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, für die in Deutschland nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Trotz der Belastung für die Patientinnen und Patienten beanspruchen sie oft nur verzögert oder gar keine ärztliche Behandlung. Dies ist wahrscheinlich auf die soziale Stigmatisierung und die fehlende Anerkennung von Hyperhidrose als Krankheit zurückzuführen (29, 32, 53). In einer in Deutschland durchgeführten Umfrage berichteten 2.340 (16,3 %) von 14.336 erwachsenen Personen über Hyperhidrose. Von diesen hatten 28 % eine fokale Hyperhidrose, von denen wiederum 44 % eine axilläre Hyperhidrose hatten. 77,5 % der Patienten fühlten sich in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt (38).

Während in den USA mit topisch verabreichtem Glycopyrroniumtosylat (2,4 % Glycopyrronium Tücher; Qbrexza[®] und Rapifort[®] Wipes 2,5% in Japan) und in Japan seit kurzem mit topisch verabreichtem Sofpironiumbromid (5 %-ige Gel, ECCLOCK[®]) eine Alternative zu Antiperspiranzien zur Verfügung steht (54, 55), besteht in der EU ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an nicht-invasiven, sicheren und wirksamen Behandlungen für Patientinnen und Patienten, deren schwere primäre axilläre Hyperhidrose mit topischen Antiperspiranzien und der Leitungswasseriontophorese nicht ausreichend kontrolliert werden kann und deren Lebensqualität dadurch stark beeinträchtigt ist. Glycopyrronium (Axxidrox[®]) wurde am 31.05.2022 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen (56).

3.2.2.4 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Glycopyrronium

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Glycopyrronium wurden sowohl in einer kontrollierten, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie als auch in einer offenen, noch laufenden Langzeit-Studie über 72 Wochen bei erwachsenen Patienten mit primärer axillärer Hyperhidrose nachgewiesen. Es handelt sich um ein lokal appliziertes, überwiegend lokal wirkendes, sicheres Arzneimittel, bei dem die für ein Anticholinergika typischen Nebenwirkungen wie z. B. trockener Mund gering sind (1).

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Glycopyrronium lautet:

„Axhidrox wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.“ (1).

3.2.3.1 Literatur zur Epidemiologie

Insgesamt sind Publikationen mit Daten zur Epidemiologie der schweren primären axillären Hyperhidrose in Deutschland limitiert. Ausschlusskriterien für Publikationen zur Herleitung der Epidemiologie waren folgende Kriterien:

- Keine Angabe zur betroffenen Körperregion
- Kein Einschluss Personen asiatischer Herkunft, da es unklar ist, ob die Erkrankung dort häufiger vorkommt (39, 42)
- Kinder, Jugendliche oder ein eng begrenztes Altersspektrum bei jungen Erwachsenen, da es Hinweise gibt, dass sich die Häufigkeit der Erkrankung mit dem Alter ändern könnte (s. 3.2.1.5; (22, 38, 39))
- Keine Definition des Schweregrades der Hyperhidrose über HDSS 3-4 entsprechend der Einschlusskriterien in der pivotalen Studie.

Folgende in Tabelle 3-7 aufgeführte Studien wurden aufgrund eines Ausschlussgrundes oder meist aufgrund von zwei Ausschlussgründen nicht in die epidemiologischen Berechnungen eingeschlossen.

Tabelle 3-7: Ausgeschlossene Studien

	Fehlende Differenzierung bezüglich der betroffenen Körperregionen	Überwiegende oder ausschließliche Befragung asiatischer Personen	Falsches oder zu enges Altersspektrum (Jugendliche, nur junge Erwachsener)	Fehlen der Angabe zur Schwere der Hyperhidrose mittels HDSS 3-4
Hasimoto <i>et al.</i> , 2018 (57)	X			X
Fujimoto <i>et al.</i> , 2013 (39)		X	X	
Ribeiro Santos Morard <i>et al.</i> , 2019 (42)			X	
Muthusamy <i>et al.</i> , 2016 (58)			X	X
Augustin <i>et al.</i> , 2013 (41)				X
Lima <i>et al.</i> , 2015 (40)				X
Liu <i>et al.</i> , 2016 (59)		X		X
Stefaniak <i>et al.</i> , 2013 (60)			X	X
Abusailik <i>et al.</i> , 2021 (61)				X

Es liegt nur eine Studie von Shayesteh *et al.*, 2016 aus Schweden vor (46), die das vorliegende Anwendungsgebiet von Glycopyrronium vollständig abbildet und den Schweregrad, wie in der pivotalen Studie spezifiziert, mittels HDSS 3-4 definiert hat. Zwei weitere Studien von Strutton *et al.* 2004 (32) und Doolittle *et al.*, 2016 (22) wurden identifiziert, die keine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Hyperhidrose getroffen hatten. Um der Bildung einer Spanne gerecht zu werden, wurde der Anteil dazu aus zwei Publikationen abgeleitet. Aus der Publikation von Hashimoto *et al.*, 2018 (57), lässt sich ein Anteil von 60,5 % der Patienten mit primärer Hyperhidrose ableiten (von 51 Untersuchten hatten 38 eine Hyperhidrose (primär oder sekundär und 13 normales Schwitzen); von den 38 Untersuchten mit Hyperhidrose hatten 23 eine primäre Hyperhidrose, also 60,5 %) (62). In der Publikation von Walling *et al.* (2011) wird von einer Aufteilung von 93,3 % mit primärer und 6,7 % sekundärer Hyperhidrose ausgegangen (10, 63). Die Spanne von 60,5-93,3 % wird angenommen, um den Anteil der Patienten mit primärer Hyperhidrose zu berechnen.

Die in Tabelle 3-8 dargestellten Studien enthalten Daten zur Epidemiologie der axillären Hyperhidrose, die zur Berechnung der Zielpopulation mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose inklusive Bildung einer Unsicherheitspanne herangezogen wurden.

Tabelle 3-8: Nationale und internationale Angaben zur Epidemiologie der primären axillären Hyperhidrose

Quelle	Land	Jahr	Methodik	Stichprobe	Alter der Personen	Angaben zur Epidemiologie	Prävalenzrate der schweren primären axillären Hyperhidrose
Shayesteh <i>et al.</i> , 2016 (43)	Schweden	k.A.	Querschnittsstudie	1.353 Personen	18-60 Jahre, Durchschnitt 43,1 ± 11,2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Hyperhidrose: 5,5 % • Schwere Form (HDSS 3-4): 1,4 % • Axilläre Hyperhidrose: 66 % 	0,96 %
Strutton <i>et al.</i> , 2004 (32)	USA	k.A.	Haushalts-Survey	96.500 Haushalte	Keine Einschränkung	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperhidrose: 2,8 % • Davon mit axillärer Hyperhidrose: 50,8 % (entspricht 1,4 % der Gesamtbevölkerung) • Davon mit schwerer Form: 30,8 % → 0,5 % mit schwerer axillärer Hyperhidrose ^a	0,30-0,465 %
Doolittle <i>et al.</i> , 2016 (22)	USA	2002	Online-Survey	8.160 Personen	Keine Einschränkung	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperhidrose: 5,6 % • Davon mit axillärer Hyperhidrose: 65 % • Davon mit schwerer Hyperhidrose (HDSS 3-4): 52 % → 1,89 % mit schwerer axillärer Hyperhidrose ^a	1,15-1,76 %

a: Fehlte die Differenzierung nach primärer und sekundärer Hyperhidrose, wurde eine Spanne von 60,5-93,3 % für den Anteil der primären Hyperhidrose angenommen (10, 57, 63).

Abkürzungen: HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall

Quelle: (62)

In der schwedischen Studie von Shayesteh *et al.* (2016) mit 1.353 Erwachsenen (Durchschnittsalter 43,1±11,2 Jahre) litten 5,5 % an primärer Hyperhidrose, wobei 1,4 % eine schwere primäre Hyperhidrose (HDSS von 3 oder 4 Punkten) aufwiesen. Davon hatten 66 % eine axilläre Hyperhidrose, so dass 0,96 % an einer schweren primären axillären Hyperhidrose litten (43).

In einer US-amerikanischen Studie von Strutton *et al.* (2004; (32)) wurden 96.500 Haushalte ohne Alterseinschränkungen befragt. 2,8 % der Befragten litten an Hyperhidrose, davon 50,8 % an axillärer Hyperhidrose. Dies entspricht 1,4 % der Gesamtbevölkerung. Die schwere Form kam bei 30,8 % vor. Damit litten etwa 0,5 % an schwerer axillärer Hyperhidrose. Legt man die Spanne von 60,5-93 % von Patienten mit primärer Hyperhidrose an, ergibt sich ein Anteil von 0,30-0,465 % mit schwerer primärer axilläre Hyperhidrose (64).

In einer US-amerikanischen Studie von Doolittle *et al.* (2016; (22)) wurden in einem Online-Survey 8.160 Personen ohne Alterseinschränkungen befragt. Der Anteil an Personen älter als 18 Jahre mit Hyperhidrose lag bei 5,6 %, davon hatten 65 % eine axilläre Hyperhidrose. 52 % der Personen mit axillärer Hyperhidrose hatten einen HDSS von 3-4, also eine schwere Form. Damit litten 1,89 % der Personen an schwerer axillärer Hyperhidrose. Legt man die Spanne von 60,5-93 % von Patienten mit primärer Hyperhidrose an, ergibt sich ein Anteil von 1,15-1,76 % mit schwerer primärer axilläre Hyperhidrose (64).

Über die eingeschlossenen Studien zur Prävalenz ergibt sich somit eine Spanne von 0,30-1,76 % mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose (22, 32, 43).

Es liegen nur wenige Angaben zur Inzidenz vor. Eine israelische Pilotstudie mit jungen Israelis machte Angaben von 0,6-1,0 % für alle Körperstellen und alle Schweregrade (65).

3.2.3.2 Versorgungsstudie zur Epidemiologie

Im Rahmen einer retrospektiven Sekundärdatenanalyse von anonymisierten Routinedaten der bundesweit tätigen Krankenkasse DAK-Gesundheit (DAK-G) wurden Daten von 40 % der versicherten Erwachsenen der DAK-G im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2020 untersucht, um Aussagen zur Prävalenz der schweren Hyperhidrose treffen zu können (66).

Für die schwere primäre axilläre Hyperhidrose existiert kein separater ICD-10 Code. Vielmehr stehen unter R61.–Hyperhidrose unspezifische Codes zur Verfügung: R61.0 (Hyperhidrose, umschrieben), R61.1 (Hyperhidrose, generalisiert) und R61.9 (Hyperhidrose, nicht näher bezeichnet) (66). Zudem besteht eine Einschränkung der routinemäßigen Gesundheitsdaten darin, dass der Schweregrad der Erkrankung nicht erfasst wird. Daher wurde die aktuelle Behandlungsleitlinie für Hyperhidrose auf mögliche Parameter zur Identifizierung schwerer Formen überprüft. Der Schweregrad der Erkrankung wird in der retrospektiven Sekundärdatenanalyse (66) indirekt durch das Vorliegen einer stationären Krankenhausbehandlung (Hauptdiagnose), die Verschreibung von systemischen Arzneimitteln und Arbeitsunfähigkeitstage bestimmt. Die eingeschlossenen Therapien wurden in Zusammenarbeit mit Dermatologen nach ihrer Eignung und Verfügbarkeit in den Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgewählt. Die Parameter stellen nur eine Annäherung

an die tatsächlichen Fälle dar, deshalb besteht ein Unterschätzungspotenzial. Es werden nur Personen erfasst, die die ausgewählten Leistungen in Anspruch nehmen. Die unbekannte Zahl derjenigen, die nicht im Krankenhaus behandelt werden oder sich nicht arbeitsunfähig melden, kann nicht dargestellt werden. Therapien in der stationären Versorgung werden mit dem deutschen Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) verschlüsselt. Entsprechende Prozeduren sind Exzision von Schweißdrüsen, radikal 5-895.6, Exzision von Schweißdrüsen, lokal 5-894.2, Axilläre Saugkürettage von Schweißdrüsen 5-911.3 und Sonstige 5-043.x. Die Identifikation der Hyperhidrose-bezogenen Medikamente erfolgt über die ATC-Codes der deutschen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation (Methantheliniumbromid (Vagantin[®]) D11AA04, Bornaprin (Sormodren[®]) N04AA11 und Botulinumtoxin Typ A M03AX21). Die Verordnung von Botulinumtoxin Typ A wird nur in Ausnahmefällen (0,81-1,6 %) von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (66). Die Anwendung erfolgt in der Regel als individuelle Gesundheitsleistung (Selbstzahler) und wird daher nicht im GKV-System erfasst. Daher wurde diese Behandlung nicht für die Ableitung der schweren Hyperhidrose herangezogen (66). Neben der schon erwähnten Nicht-Erfassung von Patienten mit einer Botulinumtoxin A Therapie wurden auch die weiteren, in der Leitlinie genannten Therapieformen Radiofrequenz, Mikrowellen oder fokussierter Ultraschall (12) nicht erfasst, so dass insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen ist.

Die folgende detaillierte Falldefinition wurde angewandt, um potenzielle schwere Fälle in der prävalenten Population zu identifizieren:

- ≥1 stationärer Aufenthalt aufgrund einer Hyperhidrose-Diagnose (nur Hauptdiagnose) ODER
- ≥1 Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung aufgrund von Hyperhidrose ODER
- ≥1 Verschreibung eines Hyperhidrose-bezogenen Arzneimittels oder einer Hyperhidrose-Therapie.

Prävalente Versicherte mit Hyperhidrose, die nicht an einer schweren Form litten, wurden als Versicherte mit einer leichten oder mittelschweren Form definiert. Die Ergebnisse wurden jährlich dargestellt und nach absoluter und relativer Häufigkeit beschrieben (66).

Im Jahr 2020 hatten von 2.043.272 Versicherten 14.932 die Diagnose Hyperhidrose (Prävalenzrate 0,73 %) und 729 eine schwere Hyperhidrose (66). Um annäherungsweise die Patienten mit einer axillären Hyperhidrose zu erfassen, wurden die mit ICD-10 Code R61.0 (Hyperhidrose, umschrieben) und R61.9 (Hyperhidrose, nicht näher bezeichnet) betrachtet. Es wurden 681 Versicherte identifiziert, das entspricht einer Prävalenzrate von 0,03 % (95 %-KI 0,03; 0,04) (66).

Eine Unterscheidung von primärer und sekundärer Hyperhidrose wurde in der Studie nicht getroffen, so dass ein Spanne von 60,5 % bis 93,3 % mit primärer Hyperhidrose angenommen wurde (10, 57). Damit ergibt sich eine Spanne der Prävalenzrate von 0,018-0,037 % (62).

Zusammenfassend liegt die Spanne der Prävalenzrate über die eingeschlossenen Publikationen und die Versorgungsstudie zwischen 0,018 % und 1,76 %.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der schweren primären axillären Hyperhidrose in den nächsten fünf Jahren

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Bevölkerung	83.591.000	83.654.000	83.682.000	83.674.000	83.631.000	83.575.000
Erwachsene (83,47 %)	69.773.408	69.825.994	69.849.365	69.842.688	69.806.796	69.760.053
Personenzahl, untere Grenze (0,018 %) (66)	12.559	12.569	12.573	12.572	12.565	12.557
Personenzahl, obere Grenze (1,76 %) (22)	1.228.012	1.228.937	1.229.349	1.229.231	1.228.600	1.227.777
Bevölkerungszahl und Bevölkerungszahl ab 12 Jahren: 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2))						
Quellen: (62, 67)						

Laut der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2)) wird die Bevölkerungszahl von 83,591 Millionen im Jahr 2022 bis zum Jahr 2026 nur leicht auf 83,631 Millionen ansteigen und im Jahr 2027 auf 83,575 Millionen sinken (67). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Gesamtanzahl der Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose in den nächsten fünf Jahren nicht signifikant ändern wird (Tabelle 3-9).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Glycopyrronium	12.484 - 1.220.644	10.956 - 1.071.237

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Prävalenzspanne basiert auf einer Untergrenze von 0,018 % und einer Obergrenze von 1,76 % Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose. In Tabelle 3-11 findet sich die Herleitung der Anzahl der Patienten mit dieser Erkrankung in der GKV.

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose

	Berechnungsschritt	Untergrenze	Obergrenze
1	Erwachsene Bevölkerung im Jahr 2022 ^a	69.773.408	69.773.408
2	% Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	0,018 %	1,76 %
3	Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	12.559	1.228.012
4	Anzahl der Patienten abzüglich solcher mit hypersensitiven Reaktionen ^b	12.484	1.220.644
5	Anzahl der GKV-Versicherten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose ^c	10.956	1.071.237

a: Bevölkerung 2022 (geschätzt): 83.591.000 (67), Anteil der Erwachsenen liegt bei 83,47 % (68)
b: Laut Studienbericht zeigten 0,6 % der Studienteilnehmer hypersensitive Reaktionen (69)
c: Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2021: 87,76 % (73.274.000/83.495.000) im Jahr 2021. Es wird von einem identischen Anteil für das Jahr 2022 ausgegangen (68, 70).
Quelle: (62)

- Schritt 1: Im Jahr 2020 lag der Anteil der Erwachsenen bei 83,47 % (69.411.087 von 83.155.031 Personen). Dieser Anteil wird auch für das Jahr 2022 angenommen. Die Anzahl

der Erwachsenen liegt dann bei einer Bevölkerung von 83.591.000 Personen bei 69.773.408.

- Schritt 2: Für den Anteil der Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose wurde eine Spanne von 0,018-1,76 % angenommen.
- Schritt 3: Damit ergibt sich eine Spanne von erwachsenen Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose von 12.559-1.228.012.
- Schritt 5: der Anteil der GKV-Versicherten lag im Jahr 2021 bei 87,76 %. Es wird von einem identischen Anteil für das Jahr 2022 ausgegangen, so dass die Zahl der GKV-Versicherten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose zwischen 10.956 und 1.071.237 liegt.

Damit ergibt sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose in der GKV eine Spanne von 10.956-1.071.237 Patienten (62).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Glycopyrronium	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen	10.956-1.071.237

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4. Es finden sich somit 10.956 bis 1.071.237 Patienten in der GKV,

für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt. Es wird ein Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen. Die Literatur wurde von der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers bezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Die Berechnungen der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland basieren auf Publikationen, die über eine orientierende Literaturrecherche in PubMed identifiziert wurden. Zudem wurde eine Versorgungsstudie herangezogen.

Die Zahlen zur deutschen Bevölkerung von 2022-2027 stammen aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes Deutschland (BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2)).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Der Anteil der GKV-Versicherten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen. Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts verwendet, welcher auf dem Zensus 2011 basiert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Zur Charakterisierung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde das Modul 4 A von Glycopyrronium in dem vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.

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. Cui C-Y, Schlessinger D. Eccrine sweat gland development and sweat secretion. *Exp Dermatol* 2015; 24(9):644–50. doi: 10.1111/exd.12773.
3. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(4):537–63. doi: 10.1016/S0190-9622(89)70063-3.
4. Wilke K, Martin A, Terstegen L, Biel SS. A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci* 2007; 29(3):169–79. doi: 10.1111/j.1467-2494.2007.00387.x.
5. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schitteck B, Garbe C, Gallo RL. Cathelicidin antimicrobial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol* 2002; 119(5):1090–5. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19507.x.
6. Park J-H, Park G-T, Cho IH, Sim S-M, Yang J-M, Lee D-Y. An antimicrobial protein, lactoferrin exists in the sweat: proteomic analysis of sweat. *Exp Dermatol* 2011; 20(4):369–71. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01218.x.
7. Schitteck B. The multiple facets of dermcidin in cell survival and host defense. *J Innate Immun* 2012; 4(4):349–60. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/PDF/336844>.
8. Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, Murakami M, Tohyama M, Shirakata Y et al. Eccrine sweat contains IL-1 α , IL-1 β and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS One* 2013; 8(7):e67666 [Stand: 11.02.2022]. Verfügbar unter: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0067666&type=printable>.

9. Lindsay SL, Holmes S, Corbett AD, Harker M, Bovell DL. Innervation and receptor profiles of the human apocrine (epitrichial) sweat gland: routes for intervention in bromhidrosis. *Br J Dermatol* 2008; 159(3):653–60. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08740.x.
10. Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(4):690–5. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.013.
11. Hölzle E. Pathophysiology of sweating. *Curr Probl Dermatol* 2002; 30:10–22. doi: 10.1159/000060690.
12. Rzany B, Bechara FG, Feise K, Heckmann M, Rapprich S, Wörle B. Update of the S1 guidelines on the definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(7):945–52. doi: 10.1111/ddg.13579.
13. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(3):669–80. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.066.
14. Wohlrab J, Kreft B. Hyperhidrose – Ätiopathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Hautarzt* 2018; 69(10):857–69. doi: 10.1007/s00105-018-4265-8.
15. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005; 172(1):69–75. doi: 10.1503/cmaj.1040708.
16. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology* 1994; 19(3):210–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8033378/>.
17. Mapi SAS. Linguistic Validation Certificate Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS); 2018.
18. Mapi SAS. International Hyperhidrosis Society, Übersetzung Schweregradskala für Hyperhidrose (HDSS); 2018.
19. Kamudoni P, Mueller B, Salek MS. The development and validation of a disease-specific quality of life measure in hyperhidrosis: the Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQoL©). *Qual Life Res* 2015; 24(4):1017–27. doi: 10.1007/s11136-014-0825-2.
20. Gabes M, Jourdan C, Schramm K, Masur C, Abels C, Kamudoni P et al. Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQoL©): further validation and clinical application in patients with axillary hyperhidrosis using data from a phase III randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2020; 184(3):473–81. doi: 10.1111/bjd.19300.
21. Gabes M, Knüttel H, Kann G, Tischer C, Apfelbacher CJ. Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) in hyperhidrosis: a systematic review. *Qual Life Res* 2022; 31(3):671–86. doi: 10.1007/s11136-021-02958-3.
22. Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res* 2016; 308(10):743–9. doi: 10.1007/s00403-016-1697-9.

23. Rystedt A, Brismar K, Aquilonius SM, Naver H, Swartling C. Hyperhidrosis – an unknown widespread “silent” disorder 2016; 1(4):25–33. Verfügbar unter: <https://www.jneurology.com/articles/hyperhidrosis--an-unknown-widespread-silent-disorder.pdf>.
24. Hölzle E, Bechara FG. Pathophysiologie, Klinik und Diagnose der Hyperhidrose. *Hautarzt* 2012; 63(6):448–51. doi: 10.1007/s00105-012-2329-8.
25. Sammons JE, Khachemoune A. Axillary hyperhidrosis: a focused review. *J Dermatolog Treat* 2017; 28(7):582–90. doi: 10.1080/09546634.2017.1309347.
26. Herbst, F., Plas EG., Fugger, R. and Fritsch, A. Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Primary Hyperhidrosis of the Upper Limbs A Critical Analysis and Long-Term Results of 480 Operations. *Ann Surg* 1994; (220(1)):86–90.
27. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vasc Surg* 2002; 35(2):382–6. doi: 10.1067/mva.2002.119507.
28. Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology* 2006; 212(4):343–53. doi: 10.1159/000092285.
29. Glaser DA, Hebert A, Pieretti L, Pariser D. Understanding Patient Experience With Hyperhidrosis: A National Survey of 1,985 Patients. *J Drugs Dermatol* 2018; 17(4):392–6.
30. Christos C. Zouboulis, Falk G. Bechara, Klaus Fritz, Hjalmar Kurzen, Aikaterini I. Liakou, Wolfgang C. Marsch, Annett Milling, Alexander Nast, Maurizio Podda, Klaus M. Taube, Volker Wienert, Thomas Winkler. S1 - Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa: AWMF 013-012 2012 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-012.html>.
31. Bahar R, Zhou P, Liu Y, Huang Y, Phillips A, Lee TK et al. The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(6):1126–33. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.001.
32. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(2):241–8. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.040.
33. 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.
34. Swartling C, Naver H, Lindberg M. Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis. *Eur J Neurol* 2001; 8(3):247–52. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00207.x.

35. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002; 147(6):1218–26. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05059.x.
36. Mirkovic SE, Rystedt A, Balling M, Swartling C. Hyperhidrosis Substantially Reduces Quality of Life in Children: A Retrospective Study Describing Symptoms, Consequences and Treatment with Botulinum Toxin. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(1):103–7.
Verfügbar unter:
<https://pdfs.semanticscholar.org/75d4/b4600ffe45ceecb4d3682aabfe1355de552f.pdf>.
37. School of Medicine, Cardiff University. Dermatology Life Quality Index; 2019 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>.
38. Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I. Prevalence and disease burden of hyperhidrosis in the adult population. *Dermatology* 2013; 227(1):10–3. doi: 10.1159/000351292.
39. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. *J Dermatol* 2013; 40(11):886–90. doi: 10.1111/1346-8138.12258.
40. Lima SO, Aragão JFB, Machado Neto J, Almeida KBS de, Menezes LMS, Santana VR. Research of primary hyperhidrosis in students of medicine of the State of Sergipe, Brazil. *An Bras Dermatol* 2015; 90(5):661–5. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153859.
41. Westphal FL, Carvalho MAN de, Lima LC, Carvalho BCN de, Padilla R, Araújo KKL. Prevalence of hyperhidrosis among medical students. *Rev Col Bras Cir* 2011; 38(6):392–7. doi: 10.1590/s0100-69912011000600005.
42. Ribeiro Santos Morard M, Betanho Martins R, Lopes Ribeiro AC, Guimarães Rocha Lima P, Dos Santos Carvalho B, Junior JCBS. Primary hyperhidrosis prevalence and characteristics among medical students in Rio de Janeiro. *PLoS One* 2019; 14(9):e0220664. doi: 10.1371/journal.pone.0220664.
43. Shayesteh A, Janlert U, Brulin C, Boman J, Nylander E. Prevalence and Characteristics of Hyperhidrosis in Sweden: A Cross-Sectional Study in the General Population. *Dermatology* 2016; 232(5):586–91. doi: 10.1159/000448032.
44. Hamm H. Impact of hyperhidrosis on quality of life and its assessment. *Dermatologic clinics* 2014; 32(4):467–76. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25152339/>.
45. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten; 2022 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020408>.
46. Esteve Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation Vagantin® RIEMSER, Stand November 2021; 2021 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011061>.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht); 2022 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-725/AM-RL-I-OTC-2022-05-04.pdf>.
48. Hidrex Medizin und Reha. Iontophorese: Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Sicherheitshinweise; 2021. Verfügbar unter: <https://hidrex.com/iontophorese-kontraindikationen-nebenwirkungen-sicherheitshinweise/>.
49. Thomas L, Fatah S, Carmichael AJ. Tap water iontophoresis may be ineffective for axillary hyperhidrosis. *Clinical and experimental dermatology* 2015; 40(3):337–8. doi: 10.1111/ced.12485.
50. Stuart ME, Strite SA, Gillard KK. A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis. *J Drug Assess* 2020; 10(1):35–50. doi: 10.1080/21556660.2020.1857149.
51. Grabell DA, Hebert AA. Current and Emerging Medical Therapies for Primary Hyperhidrosis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; 7(1):25–36. doi: 10.1007/s13555-016-0148-z.
52. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Sormodren®, Stand April 2019 2019 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001925>.
53. Glaser DA, Hebert AA, Nast A, Werschler WP, Green L, Mamelok R et al. Topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: results from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(1):128-138.e2. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01913435/full>.
54. Paik J. Sofpironium Bromide: First Approval. *Drugs* 2020; (80(18)):1981–6.
55. Journey Medical Corporation. QBREXZA (glycopyrronium) cloth, 2.4%; 2021 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: http://qbrexza.com/?_ga=2.4395955.181763684.1647845998-55645476.1647845998.
56. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Zulassungsbescheid Axhidrox (7004723.00.00) vom 31.05.2022; 2022.
57. Hasimoto EN, Cataneo DC, Reis TAD, Cataneo AJM. Hyperhidrosis: prevalence and impact on quality of life. *J Bras Pneumol* 2018; 44(4):292–8. doi: 10.1590/S1806-37562017000000379.
58. Muthusamy A, Gajendran R, Ponnann S, Thangavel D, Rangan V. A Study on the Impact of Hyperhidrosis on the Quality of Life among College Students. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(6):CC08-10. doi: 10.7860/JCDR/2016/19495.8061.

59. Liu Y, Bahar R, Kalia S, Huang RY, Phillips A, Su M et al. Hyperhidrosis Prevalence and Demographical Characteristics in Dermatology Outpatients in Shanghai and Vancouver. *PLoS One* 2016; 11(4):e0153719. doi: 10.1371/journal.pone.0153719.
60. Stefaniak T, Tomaszewski KA, Proczko-Markuszevska M, Idestaj A, Royton A, Abi-Khalil C. Is subjective hyperhidrosis assessment sufficient enough? prevalence of hyperhidrosis among young Polish adults. *J Dermatol* 2013; 40(10):819–23. doi: 10.1111/1346-8138.12238.
61. Abusailik MA, Mustafa SMB, Alzboun HM, Al-Issa HA, Oweis SW, Alshudeifat AY et al. Primary Hyperhidrosis: Prevalence, Severity, and Impact on Quality of Life among Jordanian Patients. *Indian J Dermatol* 2021; 66(5):573. doi: 10.4103/ijd.ijd_812_20.
62. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Eigene Berechnungen zur Epidemiologie; 2022.
63. Moraites E, Vaughn OA, Hill S. Incidence and prevalence of hyperhidrosis. *Dermatologic clinics* 2014; 32(4):457–65. doi: 10.1016/j.det.2014.06.006.
64. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Eigene Berechnungen zu Kosten; 2022.
65. Adar R, Kurchin A, Zweig A, Mozes M. Palmar hyperhidrosis and its surgical treatment: a report of 100 cases. *Ann Surg* 1977; 186(1):34–41. doi: 10.1097/00000658-197707000-00006.
66. Institute and German Center for Health Services Research in Dermatology and Nursing. Epidemiology and health care of people with hyperhidrosis - a routine data analysis of a nationwide operating statutory health insurance company (DAK-Gesundheit); 2022.
67. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018); 2018 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html.
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2020 Deutschland; 2021 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html;jsessionid=920DAB4BDBFCBF3EBB41C27457454413.live742>.
69. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Clinical Study Report: Combined Randomized, Double-blind, Dose-confirming Phase 3a Study in Parallel Design to Assess the Efficacy and Safety of Topical 4-Week Treatment with 1% GPB Cream vs Placebo and Open-label Phase 3b Study to Assess Long-term Efficacy and Safety in Patients with Primary Axillary Hyperhidrosis Treated with 1% GPB Cream: Interim Report after Phase 3a Part; Hyp1-18/2016; 29.4.2020.
70. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV); 2021; 2021 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter:

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Glycopyrronium	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	<ul style="list-style-type: none"> • Erste 4 Wochen: kontinuierlich • Ab 5. Woche: bei Bedarf 	Jahr 1: Min: 124 Max: 365 Folgejahre: Min: 104 Max: 365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aluminiumchlorid-hexahydrat $\geq 15\%$ in drei verschiedenen NRF-Rezepturen	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Bei Bedarf	Patienten-individuell	1
Botulinumtoxin A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Bei Bedarf	Min: 1 Max: 3,25	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Quellen: (1–4)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fachinformation wird Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme während der ersten vier Wochen der Behandlung einmal täglich, und zwar vorzugsweise abends, gleichmäßig in jeder Achselhöhle aufgetragen. Ab der 5. Woche kann je nach Abnahme des axillären Schwitzens die Anwendungshäufigkeit auf zweimal pro Woche reduziert werden. Eine fortwährende Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose mit Glycopyrronium ist erforderlich, um die Wirkung aufrecht zu halten. Die empfohlene Dosis beträgt zwei Betätigungen der Pumpe pro Achselhöhle, d.h. 540 mg Creme oder 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle (bzw. 1.080 mg Creme für beide Achselhöhlen) (2).

Bei der Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ Rezepturen wird eine verzögerte Wirkdauer beschrieben und es wird daher ein Behandlungsversuch über mehrere Wochen empfohlen. Weitere Informationen zur Dosierung oder Behandlungsdauer sind der Leitlinie nicht zu entnehmen (3).

Eine Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A aus *Clostridium botulinum* kann entsprechend den Angaben in der Fachinformation alle 16 Wochen wiederholt werden, sodass sich 1-3,25 Behandlungen pro Jahr ergeben (s. Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B des G-BA, bis 2019 gültig) (1, 4). Pro Anwendung werden insgesamt 100 Einheiten Botulinumtoxin A für beide Achseln eingesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Glycopyrronium	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Jahr 1: <ul style="list-style-type: none"> • Erste 4 Wochen: einmal täglich • Ab 5. Woche: 2- mal bis 7-mal pro Woche Folgejahre: 2-mal bis 7-mal pro Woche	Anzahl Tage pro Jahr Jahr 1: Min: 124 Max: 365 Folgejahre: Min: 104 Max: 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aluminiumchlorid- hexahydrat $\geq 15\%$	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Bei Bedarf	Patientenindividuell
Botulinumtoxin A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Jede Achselhöhle 50 Einheiten Botulinumtoxin A Injektionen sollten nicht häufiger als alle 16 Wochen wiederholt werden	1-3,25
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Quelle: (1–4)			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Glycopyrronium	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Jahr 1: Min: 124 Max: 365 Folgejahre: Min: 104 Max: 365	8,8 mg/Tag (entspricht 1.080 mg Creme)	Jahr 1: Min: 1.091,2 mg Max: 3.212,0 mg Folgejahre: Min: 915,2 mg Max: 3.212,0 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aluminiumchlorid-hexahydrat $\geq 15\%$	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Patientenindividuell	Nicht bekannt (Patientenindividuell)	Nicht bekannt (Patientenindividuell)
Botulinumtoxin A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	1-3,25	100 Einheiten (50 Einheiten pro Achselhöhle)	100-325 Einheiten
Quellen: (1–3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß der Fachinformation wird Glycopyrronium zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet. Die empfohlene Dosis beträgt zwei Betätigungen der Pumpe pro Achselhöhle (entsprechend 540 mg Creme oder 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle). Während der ersten vier Wochen der Behandlung wird die Creme einmal täglich, und zwar vorzugsweise abends, gleichmäßig in jeder Achselhöhle aufgetragen. Ab der 5. Woche kann je nach Abnahme des axillären Schwitzens die Anwendung auf 2-mal pro Woche reduziert werden, dies entspricht 1.091,2 mg/Patient/Jahr. Ab der 5. Woche wäre aber auch eine häufigere Gabe bis 7-mal pro Woche möglich, dies entspräche 3.212,0 mg/Patient/Jahr. Im Folgejahr liegt der minimale Verbrauch bei zweimal wöchentlicher

Anwendung bei 915,2 mg und der maximale bei täglicher Anwendung bei 3.212 mg (Tabelle 3-15) Eine fortwährende Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose mit Glycopyrronium ist erforderlich, um die Wirkung aufrecht zu halten (2).

Die Behandlung mit Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ ist weder von der täglichen Dosis noch von der applizierten Dosis standardisiert, sondern erfolgt empirisch und rein patientenindividuell. Mit der NRF-Listung ist in Bezug auf die Therapie der primären axillären Hyperhidrose im Gegensatz zu Fertigarzneimitteln keine exakte Vorgabe über die Konzentration, die zu applizierende Menge und die Applikationsfrequenz verbunden. In der Leitlinie wird aufgrund des verzögerten Wirkeintritts ein Behandlungsversuch über mehrere Wochen empfohlen, ohne weitere Angaben zum weiteren Vorgehen zu machen (3).

Bei der Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A wird entsprechend den Angaben in der Fachinformation in jede Achselhöhle 50 Einheiten Botulinumtoxin A injiziert. Die Injektionen sollten nicht häufiger als alle 16 Wochen wiederholt werden. Damit ergeben sich 1-3,25 Behandlungen pro Patient pro Jahr (1, 4).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Glycopyrronium	Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme Behälter der 50 g Creme für 124 Pumphübe oder 31 Behandlungen (PZN: 18186347): 67,16	62,74
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Aluminiumchlorid- hexahydrat $\geq 15\%$	Rezepturen nach NRF (nicht zu Lasten der GKV)	0
Botulinumtoxin A (Botox 100 Allerganeinheiten Plv.z.Her.e. Inj.-Lsg. von BB Farma) ^a	Botox 100 Allerganeinheiten Plv.z.Her.e, Inj.- Lsg. 100 Einheiten (50 Einheiten pro Achselhöhle) (PZN: 11727343): 230,24	218,07
^a Preisgünstigstes Produkt nach Lauer-Taxe Stand: 15.06.2022 Abkürzungen: NRF: Neue Rezeptur-Formularium; PZN: Pharmazentralnummer Quellen: (1–3, 5)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten des von Glycopyrronium werden zum 01.08.2022 in der Lauer-Taxe veröffentlicht. Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV; (6)) wurden zu dem in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) nach § 2 Absatz 1 ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15 % des ApU, höchstens jedoch 37,80 €, und ein fixer Großhandelszuschlag von 0,70 € addiert. Dem Apothekeneinkaufspreis (AEK) wurden gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV ein variabler Apothekenzuschlag von 3 % auf den AEK, ein fixer Apothekenzuschlag von 8,35 €, ein Notdienstzuschlag von 0,21 € und ein Förderzuschlag für pharmazeutische Dienstleistungen von 0,20 € zugeschlagen. Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises (AVP) wird anschließend gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19 % addiert. Damit ergibt sich ein AVP in Höhe von 67,16 Euro pro Packung und der GKV entstehen Kosten in Höhe von 62,74 Euro pro Packung (5).

Die Kosten für die Behandlung mit Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ gehen nicht zu Lasten der GKV.

Der AVP von Botulinumtoxin A (Botox 100 Allerganeinheiten Plv.z.Her.e. Inj.-Lsg. von BB Farma) beträgt 230,24 Euro und der GKV entstehen Kosten in Höhe von 218,07 Euro pro Packung (Tabelle 3-16).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Glycopyrronium	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aluminiumchlorid-hexahydrat $\geq 15\%$	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Botulinumtoxin A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quellen: (1–3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Glycopyrronium, Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ oder Botulinumtoxin A anfallen und die über die Routineversorgung von Erwachsenen mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose hinausgehen (1–3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Glycopyrronium	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Botulinumtoxin A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Glycopyrronium	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	62,74	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Jahr 1: 250,97-738,75 Ab Jahr 2: 210,49-738,75
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aluminiumchlorid hexahydrat ≥ 15 %	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	0	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	0
Botulinumtoxin A	Erwachsene mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose	703,10	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	218,07-708,74
<p>Annahmen zum Jahresverbrauch pro Patient: Glycopyrronium: Mit der Vorgabe in der Fachinformation von 31 Behandlungen pro Packung ergeben sich bei 124-365 Behandlungen in Jahr 1 ein Verbrauch von 4,00-11,77 Packungen und bei 104-365 Behandlungen in Jahr 2 ein Verbrauch von 3,35-11,77 Packungen (Anzahl Packungen aufgerundet) (5). Aluminiumchloridhexahydrat ≥ 15 % nicht zu Lasten der GKV; Botulinumtoxin A: Jahresverbrauch von 1-3,25 Packungen à 100 Einheiten/Patient Quelle: (4, 5)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose in der Zielpopulation beträgt wie in Kapitel 3.2.4 dargelegt, geschätzt 10.912-1.066.926.

Versorgungsanteile der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Es existiert kein ICD-10 Code für die schwere primäre Hyperhidrose, so dass sich keine robusten Angaben zu Versorgungsanteilen der zVT machen lassen. Allerdings ist davon auszugehen, dass als First-line Therapie auch für die schwere primäre axilläre Hyperhidrose weiterhin Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ eingesetzt und erst dann der Einsatz von Glycopyrronium erwogen wird. Nach persönlicher Auskunft von Experten werden etwa 20 % der betroffenen Patienten suffizient mit Aluminiumchloridhexahydrat $\geq 15\%$ behandelt. Eine entsprechende Aussage zur alternativen Second-Line Therapie Botulinumtoxin A lässt sich nicht treffen.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Glycopyrronium bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (2) und zudem bei 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 Megakolon komplizierte ulcerative Colitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom).

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden im Anwendungsgebiet noch nicht erhoben.

Aufteilung ambulant/stationär

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es lassen sich keine Aussagen zu Änderungen der beschriebenen Jahrestherapiekosten treffen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten; 2022 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020408>.
2. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Fachinformation Axhidrox 2,2 mg/Hub Creme, Stand 01.06.2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. Rzany B, Bechara FG, Feise K, Heckmann M, Rapprich S, Wörle B. Update of the S1 guidelines on the definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(7):945–52. doi: 10.1111/ddg.13579.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B; 2018 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3568/2018-11-06_AM-RL-IV-SN_Botulinumtoxin-A-B.pdf.
5. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Eigene Berechnungen zu Kosten; 2022.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV), 2020; 2020. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde der Fachinformation zu Glycopyrronium entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2-6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Axhidrox ist nur für die topische Anwendung in den Achseln und nicht zur Anwendung auf anderen Körperstellen bestimmt.

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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axhidrox bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Personen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axhidrox bei älteren Personen über 65 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Axhidrox kann bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer eingeschränkter Nierenfunktion in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion oder dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium sollte Axhidrox nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt, da die systemische Glycopyrronium-Exposition in dieser Patientengruppe erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Glycopyrronium wird überwiegend renal ausgeschieden. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kein größerer Anstieg der Wirkstoffexposition zu erwarten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Vorbereitung der Pumpe vor der ersten Anwendung

Der Mehrdosenbehälter muss vor der ersten Anwendung vorbereitet werden. Um die empfohlene Dosis zu erhalten, muss die in der Pumpe eingeschlossene Luft wie folgt beseitigt werden:

- Die Pumpe schräg halten und so oft nach unten drücken, bis Creme aus der Öffnung auf ein Blatt Papier kommt.
- Die Pumpe weitere 10-mal langsam ganz nach unten durchdrücken und die herausgepumpte Creme auf das Papier geben. Das Papier mit der darauf befindlichen Creme ist nur über den Restmüll zu entsorgen.
- Die Pumpe ist jetzt betriebsbereit. Eine erneute Vorbereitung der Pumpe ist für die nachfolgende Verwendung nicht erforderlich.

Regelmäßige Anwendung der Creme

Nach der Vorbereitung der Pumpe erfolgt das Auftragen der Creme mit der Kappe wie im Folgenden beschrieben:

- Die Pumpe so in einer Hand halten, dass die Öffnung der Pumpe in Richtung der von der Pumpe abgezogenen Kappe weist.
- Die Pumpe zweimal vollständig durchdrücken, um die empfohlene Crememenge auf die Oberseite der Kappe aufzutragen.
- Die Creme mit der Kappe gleichmäßig in einer Achselhöhle verteilen.
- Diesen Prozess für die zweite Achselhöhle wiederholen.
- Aus Sicherheitsgründen die Kappe und die Hände anschließend sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Dies ist wichtig, um einen Kontakt der Creme mit der Nase, den Augen oder dem Mund zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- Die Anzahl der Behandlungen in der Tabelle auf dem Umkarton ankreuzen (siehe Abschnitt 6).

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, Blasenobstruktion oder anamnestisch bekanntem oder bestehendem Harnverhalt mit Vorsicht angewendet werden.

Bei diesen Patienten sollten Ärzte und Patienten auf Anzeichen und Symptome eines Harnverhalts achten (z. B. Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Harnblasenerweiterung) und die Patienten müssen angewiesen werden, die Anwendung von Axhidrox sofort abzubrechen und einen Arzt aufzusuchen, wenn sich Anzeichen oder Symptome hierfür entwickeln.

Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²), einschließlich Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium, sollte Axhidrox nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Diese Patienten sollten engmaschig auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

Da eine erhöhte Herzfrequenz eine bekannte Wirkung von Anticholinergika ist, sollte Axhidrox bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, dekompensierter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke (z. B. Schädel-Hirn-Trauma innerhalb des letzten Jahres, Chemotherapie, Strahlentherapie des Kopfes, Schädel- und Gehirnoperationen, intravenöser Drogenmissbrauch) wurden keine Studien durchgeführt. Axhidrox sollte von diesen Patienten nur angewendet werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend wirksam sind.

Das Auftragen von Axhidrox unter den Achseln sollte nur mit der Kappe des Mehrdosenbehältnisses und nicht mit den Fingern erfolgen. Insbesondere darf Axhidrox nicht in die Augen gelangen (siehe Abschnitt 4.2), da Glycopyrronium eine vorübergehende Pupillenerweiterung und verschwommenes Sehen verursachen kann. Bei Kontakt mit Mund oder Nase kann eine Verringerung der Speichel- oder Nasensekretion nicht ausgeschlossen werden. Wenn Augen, Nase oder Mund mit der Creme in Kontakt kommen, sollten diese Bereiche sofort mit viel Wasser gespült werden, um das Risiko lokaler Nebenwirkungen zu verringern.

Um Nebenwirkungen auszuschließen, sollte ein Haut-zu-Haut-Kontakt des behandelten Hautbereichs mit anderen Körperstellen einschließlich der Haut anderer vermieden werden, d. h. durch Bedecken des behandelten Bereichs mit Kleidung (z. B. beim Geschlechtsverkehr).

Wenn die Haut der Achselhöhlen sichtbar entzündet oder verletzt ist, kann dies das Risiko lokaler Nebenwirkungen von Axhidrox erhöhen. Daher sollte Axhidrox nur nach klinischer Genesung oder Abklingen der Hautsymptome angewendet werden.

Da die Anwendung von Axhidrox zu Mundtrockenheit führen kann (siehe Abschnitt 4.8), kann ein erhöhtes Kariesrisiko aufgrund des verminderten Speichelflusses nicht ausgeschlossen werden. Sorgfältige Zahnhygiene und regelmäßige Kontrollen der Zähne sind daher zu empfehlen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen. Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

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 Glycopyrroniumbromid 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.

Stillzeit

Studien an laktierenden Ratten haben gezeigt, dass sich Glycopyrronium und seine Metaboliten nach intravenöser und oraler Verabreichung in die Milch verteilen und in dieser angereichert werden (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3).

Der Kontakt des gestillten Kindes mit der Creme oder der mit Axhidrox behandelten Haut sollte vermieden werden. Daher muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Axhidrox abgebrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen einer Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Glycopyrronium auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität bei Expositionen gezeigt, die über der maximalen Humanexposition liegen, was auf eine geringe klinische Relevanz hinweist (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Axhidrox hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Axhidrox können verschwommenes Sehen, Müdigkeit und Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Verschwommenes Sehen kann insbesondere auftreten, wenn Axhidrox in die Augen gelangt (siehe Abschnitt 4.4).

Überdosierung

Eine Überdosierung mit Axhidrox wird bei topischer Anwendung allein in den Achselhöhlen als unwahrscheinlich angesehen.

Wenn Axhidrox missbräuchlich auf anderen Körperstellen (Handflächen, Füße, Gesicht) oder großen Körperbereichen mit vermehrtem Schwitzen angewendet wird, kann ein erhöhtes Risiko zu Nebenwirkungen oder eine Überdosierung nicht ausgeschlossen werden. Anzeichen einer Überdosierung, die insbesondere bei systemischer oraler Gabe von Glycopyrronium beobachtet wurden, waren Hautrötung mit Hitzegefühl, Überhitzung des Körpers, lebensbedrohlicher Hitzschlag, Trockenheit der Haut und der Schleimhäute, Mydriasis mit Verlust der Akkommodation, Veränderungen des mentalen Status und Fieber, Sinustachykardie, Abnahme der Darmgeräusche, funktioneller Ileus, Harnverhalt, Bluthochdruck, Zittern und myoklonisches Zittern.

Bei schweren oder lebensbedrohlichen Symptomen sollte die Gabe einer quartären Ammonium-Anticholinesterase wie Neostigmin in Betracht gezogen werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der ersten Betätigung der Pumpe darf das Arzneimittel maximal 12 Monate angewendet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es gibt keine Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Glycopyrronium und es wurden keine Maßnahmen zur Risikominimierung definiert (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Glycopyrronium genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (2).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Es wurden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung definiert (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken des RMP findet sich in Tabelle 3-21 und eine Übersicht über die Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten bei der Anwendung von Glycopyrronium in Tabelle 3-22 (2).

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Fehlende Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit

Tabelle 3-22: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine		
Fehlende Informationen		

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.6, 5.3 - Packungsbeilage Abschnitt 2 - - Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde:

- Fachinformation von Glycopyrronium (1),

- Risk Management (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.

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. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Risk management plan v.1.0; 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Glycopyrronium hat den Stand vom 01.06.2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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.