

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

*Glycopyrronium (Axhidrox)*

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

## **Modul 4 A**

*Schwere primäre axilläre Hyperhidrose*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.08.2022

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>13</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 14        |
| 4.2 Methodik .....  | 20        |
| 4.2.1 Fragestellung .....   | 20        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....   | 23        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....   | 24        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 24        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 24        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....   | 26        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 27        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....  | 28        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 28        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....   | 30        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                 | 30        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....   | 31        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 39        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....  | 40        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....  | 41        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....  | 43        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....  | 46        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 46        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                         | 46        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 46        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....  | 48        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                | 51        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....  | 52        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                   | 52        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 53        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 53        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....  | 68        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 69        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....   | 71        |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.1 | Studienendpunkt und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität – RCT .....  | 74  |
| 4.3.1.3.1.2 | Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität – RCT .....   | 74  |
| 4.3.1.3.1.3 | Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....   | 88  |
| 4.3.1.3.1.4 | Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit – RCT .....   | 102 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....  | 117 |
| 4.3.1.3.2.1 | Subgruppenanalysen – Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen ..   | 122 |
| 4.3.1.3.2.2 | Subgruppenanalysen – Endpunkt zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) ..... | 128 |
| 4.3.1.3.2.3 | Subgruppenanalysen – Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....  | 129 |
| 4.3.1.3.2.4 | Subgruppenanalysen – Sicherheit (UE) .....  | 141 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien – RCT .....  | 142 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen .....  | 143 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....  | 143 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....   | 143 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....  | 144 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 144 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 144 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 147 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..  | 147 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 147 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 147 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 148 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 149 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 149 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 150 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 150 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen .....  | 151 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....   | 151 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 151 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....  | 152 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....   | 152 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....   | 153 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....   | 153 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....   | 153 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 153 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....  | 155 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 4.4.3  | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....  | 160        |
| 4.5  | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....   | 161        |
| 4.5.1  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....  | 161        |
| 4.5.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....  | 161        |
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 161        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....  | 161        |
| 4.6  | Referenzliste.....   | 163        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |  | <b>168</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>  |  | <b>173</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |  | <b>177</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |  | <b>178</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  |  | <b>181</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |  | <b>219</b> |
| <b>Anhang 4-G .....</b>  |  | <b>243</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Glycopyrronium für erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrosis anhand des PICO-Schemas ..... | 15           |
| Tabelle 4-2: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo .....                          | 17           |
| Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Glycopyrronium für erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose anhand des PICO-Schemas ..... | 23           |
| Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Glycopyrronium .....  | 47           |
| Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....            | 48           |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Glycopyrronium .....                     | 51           |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Glycopyrronium .....   | 52           |
| Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit Glycopyrronium .....  | 53           |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Glycopyrronium ...   | 54           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Glycopyrronium.....   | 57           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (FASa): Demografische und krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale – RCT mit Glycopyrronium.....                   | 58           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Compliance – RCT mit Glycopyrronium .....   | 61           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale – supportive Studien mit Glycopyrronium.....           | 61           |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 69           |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Glycopyrronium.....   | 70           |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung für Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen .....  | 74           |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen in RCT mit Glycopyrronium .....  | 77           |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, logarithmische Werte, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....              | 77           |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.....                                  | 78           |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Schweißreduktion um $\geq 50$ % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 78           |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Schweißreduktion um $\geq 75$ % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 79           |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Schweißreduktion um $\geq 90$ % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 79 |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, logarithmische Werte, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.....                        | 80 |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung für Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) .....   | 81 |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) in RCT mit Glycopyrronium ..... | 83 |
| Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für HDSS .....   | 84 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für „HDSS-Verbesserung um $\geq 2$ Punkte an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.....  | 84 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 85 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 86 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „HDSS-Verbesserung um $\geq 2$ Punkte an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 86 |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) .....   | 88 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) Index in RCT mit Glycopyrronium .....              | 91 |
| Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für HidroQoL in Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.....  | 91 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 92 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 92 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 6$ Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 93 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 4$ Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 94 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 6$ Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 94 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 4$ Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 95 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 95 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) .....  | 97 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) in RCT mit Glycopyrronium .....   | 98  |
| Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für DLQI in Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 99  |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 99  |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 100 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um $\geq 5$ Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 101 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um $\geq 5$ Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....  | 101 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit – RCT mit Glycopyrronium.....   | 102 |
| Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 105 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.....   | 106 |
| Tabelle 4-51: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit Todesfolge sowie UE nach Schweregrad“ in Hyp1-18/2016, Teil 3a .....                    | 106 |
| Tabelle 4-52: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm in Hyp1-18/2016, Teil 3a .....                                | 107 |
| Tabelle 4-53: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm von Hyp1-18/2016, Teil 3a..... | 109 |
| Tabelle 4-54: Lokale Verträglichkeit (Hautreaktionsscore) – Spezifische Verträglichkeit, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 110 |
| Tabelle 4-55: Neurologische Untersuchung – Spezifische Verträglichkeit, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.....   | 111 |
| Tabelle 4-56 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.....  | 118 |
| Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Hyp1-18/2016, Teil 3a und Effektmodifikatoren.....  | 119 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, logarithmische Werte, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen.....   | 122 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen .....   | 124 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Schweißreduktion um $\geq 50$ % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen.....  | 125 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Schweißreduktion um $\geq 75$ % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen.....       | 126 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Schweißreduktion um $\geq 90$ % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalyse.....        | 127 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für „HDSS-Verbesserung um $\geq 2$ Punkte an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen ..... | 128 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen.....      | 130 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen .....     | 131 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 6$ Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen .....           | 132 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 4$ Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen.....            | 133 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 6$ Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen .....           | 134 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um $\geq 4$ Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen.....            | 135 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen.....          | 136 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen .....         | 138 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um $\geq 5$ Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen .....              | 139 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um $\geq 5$ Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen .....              | 140 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für UE Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen .....  | 141 |
| Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 144 |
| Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                   | 145 |
| Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 145 |
| Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 146 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 146 |
| Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                     | 148 |
| Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 149 |
| Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 149 |



|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 150 |
| Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....  | 152 |
| Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 152 |
| Tabelle 4-86: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Glycopyrronium für die Behandlung von Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose, Hyp1-18/2016 Teil 3a ..... | 157 |
| Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 161 |
| Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a Teil (NCT03658616, EudraCT 2017-004534-28) .....  | 182 |
| Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b (NCT03658616, EudraCT 2017-004534-28).....   | 196 |
| Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Phase 1b Studie Hyp-02/2015.....  | 212 |
| Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a .....  | 220 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Glycopyrronium ..... | 50           |
| Abbildung 2: Analysepopulationen.....  | 66           |
| Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                          | 116          |
| Abbildung 4: Flussdiagramm gemäß CONSORT für Hyp1-18/2016, Teil 3a .....   | 196          |
| Abbildung 5: Flussdiagramm gemäß CONSORT für Hyp1-18/2016, Teil 3b, Interimsanalyse 2.....   | 212          |
| Abbildung 6: Flussdiagramm gemäß CONSORT für Hyp-2/2015.....   | 218          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ACE              | Angiotensin-konvertierendes Enzym                           |
| AESI             | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse            |
| AM-NutzenV       | Arzneimittelnutzenverordnung                                |
| BL               | Baseline  |
| BMI              | Body-Mass-Index   |
| BSA              | Body Surface Area (Körperoberfläche)                        |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events              |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation           |
| DLQI             | Dermatologischer Lebensqualitäts-Index                      |
| eCRF             | Electronic case report form (Elektronischer Erhebungsbogen) |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                    |
| FASa             | Full-Analysis Set, Teil 3a                                  |
| FASb             | Full-Analysis Set, Teil 3b                                  |
| FASnewb          | Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b               |
| EKG              | Elektrokardiogramm  |
| GM               | Gravimetrische Messung/Gravimetrie                          |
| GP               | Glycopyrronium  |
| GPB              | Glycopyrroniumbromid  |
| HDSS             | Hyperhidrosis Disease Severity Scale                        |
| HidroQoL         | Hyperhidrosis Quality of Life                               |
| I <sup>2</sup>   | Interaktionsterm  |
| i.v.             | intravenös  |
| ITT              | Intention-to-treat  |
| kg               | Kilogramm   |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| KOF              | Körperoberfläche  |
| LSM              | Least Square Mean   |
| LS-MWD           | Differenz in Least Square Mean                              |
| Max              | Maximum   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| MCID             | Minimal clinically important difference (minimale, klinisch relevante Änderung)     |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities  |
| Min              | Minimum   |
| MMRM             | Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messungen) |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison  |
| n.a.             | Nicht verfügbar   |
| PPSa             | Per Protocol-Set Population, Teil 3a  |
| PPSb             | Per Protocol-Set Population, Teil 3b  |
| PPSnewb          | Per Protocol-Set Population, neu rekrutiert für Teil 3b                             |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA   |
| RCT              | Randomized Controlled Trial   |
| RD               | Risikodifferenz   |
| RT               | Raumtemperatur  |
| SAFa             | Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set), Teil 3a                                |
| SAFb             | Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set), Teil 3b                                |
| SD               | Standardabweichung  |
| SE               | Standardfehler  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SMD              | Standardisierte Mittelwertdifferenz   |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries   |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA  |
| STE              | Surrogate Threshold Effects   |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology                |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design                     |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis  |
| UK               | Vereinigtes Königreich (United Kingdom)   |
| ULN              | Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)   |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)                             |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| PRO              | Patient-reported outcome (patientenberichteter Endpunkt) |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

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

Die schwere primäre axilläre Hyperhidrose ist eine chronische, therapiebedürftige Erkrankung, die durch eine objektivierte Klinik (standardisierte Schweißtests) und einen patientenindividuell hohen, messbaren Leidensdruck charakterisiert ist (2–4). Sie schränkt die Lebensqualität der Betroffenen massiv ein, mit deutlich negativen Auswirkungen auf berufliche und soziale Beziehungen, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die emotionale und geistige Gesundheit (5–7). Pathophysiologisch handelt es sich um eine komplexe neuropathische Dysregulation des autonomen Nervensystems, die ein abnormes Schwitzverhalten bedingt (8–11).

##### **Fragestellung**

Welchen Zusatznutzen zeigt Glycopyrronium bei der Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei erwachsenen Patienten im Vergleich zur zVT Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Clostridium botulinum Toxin Typ A im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit in der Patientenpopulation. Aufgrund der deutlich unterscheidbaren Darreichungsformen bzw. Applikationsrouten sind keine vollständig verblindeten, direkten Vergleichsstudien von Glycopyrronium mit Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen oder Clostridium botulinum Toxin Typ A durchführbar. Zur Sicherstellung einer genügend hohen Aussagesicherheit wurde daher eine doppelblinde RCT vs. Placebo aufgesetzt, was dem höchsten Standard im Anwendungsgebiet entspricht.

##### **Datenquellen**

Als relevante Studien wurde der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier die Zulassungsstudie der Phase 3 Hyp1-18/2016, Teil 3a übermittelt. Hyp1-18/2016, Teil 3a ist eine wie geplant abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie mit paralleler Gruppenzuteilung und einer Behandlungsdauer von 28 Tagen (vier Wochen) mit 169 Patienten mit schwerer Hyperhidrose (Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS): Grad 3-4, mindestens 50 mg Schweißproduktion je Achsel innerhalb 5 Minuten) (12). Supportiv werden Ergebnisse zweier Interimsanalysen (Interimsanalyse 1: 315 Patienten, 28 Wochen behandelt und Interimsanalyse 2: 100 Patienten, 52 Wochen behandelt) der offenen Langzeit-Studie der Phase 3 Hyp1-18/2016, Teil 3b sowie die Ergebnisse der Phase 1b Studie Hyp-02/2015 dargestellt (13, 14).

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien werden anhand des PICO-Schemas (Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt)) in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Glycopyrronium für erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrosis anhand des PICO-Schemas

|   | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>   |
|---|--|--|
| <b>Population</b>   | Erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose  | Abweichende Populationen   |
| <b>Intervention</b>   | Topische Behandlung mit 1 %iger Glycopyrroniumbromid-Creme gemäß Zulassung für mindestens vier Wochen (1)  | Abweichende Interventionen   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   | Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Placebo   | Abweichende Vergleichstherapien  |
| <b>Endpunkt</b>   | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet  |
| <b>Studientyp</b>   | RCT  | Abweichender Studientyp  |
| <b>Publikationstyp</b>  | Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister   | Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts) |
| Abkürzungen: PICO: Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |  |  |

Bezüglich der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung anhand der Studienprotokolle und Studienberichte vorgenommen (12, 15). Die Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a erfüllt die Anforderungen der Kategorie „Hinweis“ der Aussagesicherheit.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Glycopyrronium ist das erste Arzneimittel, dass bei der topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen einen Zusatznutzen zeigt.



Die schwere primäre axilläre Hyperhidrose ist eine chronische, therapiebedürftige Erkrankung, die durch eine objektivierte Klinik (standardisierte Schweißtests) und einen patientenindividuell hohen, messbaren Leidensdruck charakterisiert ist. Die primäre Hyperhidrose kann zu erheblichen sozialen und beruflichen Einschränkungen und damit zu einer ausgeprägten Verminderung der Lebensqualität führen (5–7, 16). 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 (17).

Während in den USA und in Japan mit topisch verabreichtem Glycopyrroniumtosylat (2,4 % Glycopyrronium Tücher; SBA Qbrexza<sup>®</sup> bzw. 2,5 % Glycopyrronium Tücher; Rapifort<sup>®</sup>) und in Japan seit kurzem mit topisch verabreichtem Sofpironiumbromid (5 %-iges Gel, ECCLOCK<sup>®</sup>) eine Alternative zu Antiperspiranzen zur Verfügung steht (18, 19), besteht in der Europäischen Union ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an nicht-invasiven, sicheren und wirksamen Behandlungen für Patientinnen und Patienten, deren schwere primäre axilläre Hyperhidrose mit topischen Antiperspiranzen nicht ausreichend kontrolliert werden kann und deren Lebensqualität dadurch stark beeinträchtigt ist.

Glycopyrronium schließt für die Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose eine noch in Deutschland bestehende Therapielücke und stellt als erste topische Therapie mit einem Anticholinergikum eine neue Therapiestufe im Therapieschema dar (First-in-class). Die topische Anwendung von Glycopyrronium ist nach einer topischen Therapie mit Aluminiumchlorid-haltigen Antiperspiranzen, aber vor der intradermalen Therapie über Injektionen von Clostridium botulinum Toxin Typ A zu verorten.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf einer wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie (Hyp1-18/2016, Teil 3a). Supportiv werden die Ergebnisse einer offenen Langzeit-Studie (Hyp1-18/2016, Teil 3b) sowie die einer randomisierten Studie Hyp-02/2015 der Phase 1b dargestellt.

Die Ergebnisse der pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigten statistisch signifikante, klinisch relevante Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Reduktion der Schweißproduktion und Verbesserung der Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) (Tabelle 4-27) in der Kategorie Morbidität sowie Verbesserung in der Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) und dem Dermatology Life Quality Index (DLQI) in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, denen keine relevanten Nachteile in den Kategorien Mortalität und Sicherheit gegenüberstanden (Tabelle 4-2). Auch in den supportiven Studien konnte eine Verbesserung in allen zuvor genannten Endpunkten gezeigt werden. Dabei war die Anwendung von 1 % GPB in der pivotalen und in beiden supportiven Studien sicher und gut verträglich.

Tabelle 4-2: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo

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

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

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI] | Ausmaß des Zusatznutzens | Effekt |
|---|--------------------------|--------------------------|--------|
| ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko<br>Quellen: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier |                          |                          |        |

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

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

Aufgrund der deutlich unterscheidbaren Darreichungsformen bzw. Applikationsrouten sind keine vollständig verblindeten, direkten Vergleichsstudien von Glycopyrronium mit Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen oder Clostridium botulinum Toxin Typ A durchführbar. Das hohe Verzerrungspotenzial solcher Studien würde keine belastbaren vergleichenden Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit zulassen. Indirekte Vergleiche liefern auch keine für die Nutzenbewertung relevanten Aussagen: Zu Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen gibt es nur Studien mit grenzwertigem bis hohem Verzerrungspotenzial (20), so dass ein indirekter Vergleich sich allein deshalb verbietet. Ein indirekter Vergleich mit Clostridium botulinum Toxin Typ A auf Basis der von Heckmann *et al.* (2001; (21)) publizierten soliden Daten (20) hätte das entscheidende Manko, dass keine für diese Erkrankung wesentlichen Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden könnten. Die hier vorgelegte Evidenz lässt keine robusten Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Glycopyrronium im Vergleich zu Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen oder Clostridium botulinum Toxin Typ A zu. In Würdigung dieser grundsätzlichen Einschränkung wird insbesondere wegen der sehr starken, positiven Effekte auf die Lebensqualität folgender Zusatznutzen beansprucht:

#### **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen.**

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

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

#### **Fragestellung**

Welchen Zusatznutzen zeigt Glycopyrronium bei der Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei erwachsenen Patienten im Vergleich zur zVT „Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Clostridium botulinum Toxin Typ A“ im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit in der Patientenpopulation?

Die Nutzenbewertung basiert auf der Zulassungsstudie Hyp1-18/2016, Teil 3a (12), einer wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie mit paralleler Gruppenzuteilung und einer Behandlungsdauer von 28 Tagen (vier Wochen).

#### **Patientenpopulation**

Die für die Fragestellung relevante Population umfasst erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose.

## Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Dosierung von Glycopyrronium. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung ist 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle (1). Die Angaben in den Studienberichten beziehen sich jeweils auf Glycopyrroniumbromid. Im Dossier erfolgte vor dem Hintergrund der Vorgaben in der „FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances.“ und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung des aktiven Wirkstoffs Glycopyrronium. 2,75 mg Glycopyrroniumbromid entsprechen 2,2 mg Glycopyrronium (maximal 8,8 mg/Tag, entspricht 4,4 mg pro Achselhöhle) (1, 22).

## Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung sowohl der primären axillären Hyperhidrose (Beratungsanforderung 2021-B-333) als auch der schweren primären axillären Hyperhidrose (Beratungsanforderung 2022-B-066) eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Leitungswasseriontophorese bestimmt. Diese Bewertung ist nicht vollständig nachvollziehbar (23, 24):

Die gültige S1-Leitlinie empfiehlt die Leitungswasseriontophorese nicht für die Behandlung der axillären Hyperhidrose (11). Ein aktueller systematischer Review aller Behandlungsoptionen einer primären Hyperhidrose fand keinerlei belastbare Evidenz für die Anwendung der Leitungswasseriontophorese bei axillärer Hyperhidrose: „No valid evidence was found regarding the use of tap water iontophoresis for the treatment of axillary or plantar hyperhidrosis.“ (20). Somit ist die Leitungswasseriontophorese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine zVT im Anwendungsgebiet.

Die S1-Leitlinie beschreibt unabhängig vom Schweregrad ein stufenweises Vorgehen bei der Behandlung der primären axillären Hyperhidrose: Als First-line Therapie wird eine topische Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat  $\geq 15\%$  empfohlen. Erst nach Versagen einer topischen Therapie ist eine Injektionstherapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A indiziert (11). Diese zulassungsbedingte Voraussetzung für den Einsatz von Clostridium botulinum Toxin Typ A ist durch das Versagen der topischen Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat  $\geq 15\%$  erfüllt.

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 (20).

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 (25).

### Endpunkte

Die Nutzenbewertung wird auf Basis wertragender patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
  - Todesfälle (Sicherheitsendpunkt)
- Morbidität
  - Übermäßiges Schwitzen
  - Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten (mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS))
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) Index und Dermatology Life Quality Index (DLQI))
- Sicherheit
  - Generelle Verträglichkeit in Form von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE, Therapieabbrüchen wegen UE
  - Spezifische Verträglichkeit in Form von lokaler Verträglichkeit und neurologischer Untersuchung.

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.

### Studientypen

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glycopyrronium im Vergleich zur zVT soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Es wird eine wie geplant abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a mit paralleler Gruppenzuteilung und einer Behandlungsdauer von vier Wochen (28 Tage) (Hyp1-18/2016, Teil 3a, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Supportiv werden Interimsergebnisse (Interimsanalyse 1 und 2) der offenen Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b sowie die Ergebnisse der Phase 1b Studie Hyp-02/2015 im Anwendungsgebiet dargestellt.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Die Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glycopyrronium herangezogen werden (Tabelle 4-3) ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Glycopyrronium für erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose anhand des PICO-Schemas

|                                       | <b>Einschlusskriterien</b>  |    | <b>Ausschlusskriterien</b>                  |    |
|---------------------------------------|---|----|---|----|
| <b>Population</b>                     | Erwachsene Patienten mit schwerer, primärer, axillärer Hyperhidrose                                   | E1 | Abweichende Populationen                    | A1 |
| <b>Intervention</b>                   | Topische Behandlung mit 1 %iger Glycopyrroniumbromid Creme gemäß Zulassung für mindestens vier Wochen | E2 | Abweichende Interventionen                  | A2 |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> | Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Placebo    | E3 | Abweichende Vergleichstherapien             | A3 |
| <b>Endpunkt</b>                       | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: Mortalität, Morbidität,     | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |



|   | <b>Einschlusskriterien</b>   |    | <b>Ausschlusskriterien</b>   |    |
|---|--|----|--|----|
|   | gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit   |    |  |    |
| <b>Studientyp</b>   | RCT  | E5 | Abweichender Studientyp  | A5 |
| <b>Publikationstyp</b>  | Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister | E6 | Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts) | A6 |
| Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; PICO: Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |  |    |  |    |

Bezüglich der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Glycopyrronium im Anwendungsgebiet wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken sowie die Suchoberfläche optimiert. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE (Suche mit Stand jeweils vom 01.06.2022) wurden über die Suchoberfläche von PubMed und die EMBASE-eigene Syntax, die an OVID angelehnt ist, abgefragt. Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp RCT wurde ein validierter Filter („The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed or EMBASE“) verwendet (26).

Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt. In den Cochrane-Datenbanken (Suche mit Stand vom 01.06.2022) wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde nicht vorgenommen.

Weitere Einschränkungen wie z. B. Datum oder Sprache wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu finden.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Glycopyrronium sind im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Glycopyrronium hat den Stand vom 27.05.2022. Sie wurde den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie verwendet und an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche angepasst. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu finden und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.2.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Für die in Abschnitt 4.3.1.1.1 in Tabelle 4-4 angegebenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Stand vom 01.06.2022 wurde eine Suche auf der Website des G-BA

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

durchgeführt. Zudem wurde die in Anhang 4-B dokumentierte Suche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Nicht zutreffend

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Zuerst wurden die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen um Dubletten bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Tabelle 4-3 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt erfolgte die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstract) bzw. der Studienregistereinträge. Treffer, die jetzt schon eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert – sie finden sich in Anhang 4-C. Auf Volltextbasis erfolgte dann die Selektion anhand der als relevant definierten Endpunkte. Alle Selektionen wurden jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Lagen Diskrepanzen in der Bewertung vor, wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (25). Die eingeschlossenen Studien wurden auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen, bewertet. In dem Zusammenhang wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

- A Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Studie als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass das Studiendesign in Bezug auf die Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte relevant verzerrt war.

#### B Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung des Endpunkterhebers
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Von einer relevanten Verzerrung spricht man, wenn sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung ist die Grundlage für die Diskussion heterogener Studienergebnisse und hat Einfluss auf die Sicherheit der Aussage.

Die Ergebnisse der Bewertung der Verzerrungspotenziale sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie basiert auf den durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements vorgegebenen Standards. Auf Basis der im Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht inklusive Addenda und zusätzlicher Analysen zu findenden Angaben werden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert. Die Dokumentation erfolgt in den dafür vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt und finden sich in Anhang 4-E.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.



*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

### **Patientencharakteristika**

Folgende demografischen Charakteristika wurden in der Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a erhoben:

- Demografische Charakteristika
  - Geschlecht
  - Ethnie
  - Alter
  - Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Körperoberfläche (BSA; m<sup>2</sup>)
- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - HDSS Schweregrad
  - Medikamentöse Vorbehandlung und Begleitmedikation.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte basiert auf der Population „Full-Analysis Set“ (FAS). Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalysen zu stützen, wurden verschiedene Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen durchgeführt. In den Übersichten zu den Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.1 wird die Operationalisierung in den jeweiligen Studien dargestellt und die verwendeten statistischen Analysen erläutert. Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden die Ergebnisse dargestellt:

- Mortalität
  - Todesfälle (Sicherheitsendpunkt)  
Bewertung: Todesfälle sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (27).
- Morbidität
  - Übermäßiges Schwitzen  
Bewertung: Laut G-BA sind Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen patientenrelevant (23).
  - Gesundheitszustand (mittels HDSS)  
Bewertung: Laut G-BA sind Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten patientenrelevant (23).
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels HidroQoL und DLQI)  
Bewertung: Laut G-BA sind Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität patientenrelevant (23).

- Sicherheit
  - Generelle Verträglichkeit in Form von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE, Therapieabbrüchen wegen UE
  - Spezifische Verträglichkeit in Form von lokaler Verträglichkeit und neurologischer Untersuchung

Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (27).

### **Statistische Analysen**

Die *a priori* geplanten statistischen Analysen wurden, sofern nicht anders angegeben, wie in den statistischen Analyseplänen (SAP) der Zulassungsstudie und der supportiven Studien beschrieben, durchgeführt (28–30).

Für alle deskriptiven und inferenzstatistischen Analysen für die Darstellung des Zusatznutzens wurde, wenn nicht anders angegeben, die Statistik-Software SAS Version 9.4 oder eine aktuellere Version eingesetzt. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko (RR), auf das sich die angegebenen p-Werte beziehen. Grundlage für die Interpretation kontinuierlicher Endpunkte ist die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g (31).

Alle statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau (Alpha) von 0,05 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt.

Fehlende Daten wurden nur imputiert, wenn in der Operationalisierung der Endpunkte darauf verwiesen wird.

### **Teil 3a**

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der FASa-Population für die Wirksamkeitsanalysen und auf der Sicherheitspopulation (SAFa) für die Sicherheitsanalysen. Für einige Wirksamkeitsendpunkte (s.u.) wurden mit der Per Protocol-Set Population (PPSa) Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### **Analyse von Wirksamkeitsendpunkten in Teil 3a**

Für alle Analysen, bei denen ein 2-Stichproben-Inferenzverfahren von van Elteren verwendet wurde, wurde eine Zentrumsvariable verwendet, bei der kleine Zentren mit großen Zentren gepoolt wurden, da diese Zentren sonst aus der Analyse ausgeschlossen würden. Die Zentren wurden nach ihrer Patientengröße sortiert und alle Zentren mit weniger als 7 Patienten wurden mit einem großen Zentrum zusammengefasst (z. B. das kleinste Zentrum mit dem größten Zentrum, das zweitkleinste mit dem zweitgrößten Zentrum usw.) (29).

Im Allgemeinen wurde die Analysen nach Behandlung (einschließlich der verschiedenen Behandlungsgruppen und einer Gesamtübersicht) und ggf. Visite stratifiziert.

Fehlende Werte wurden für die konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts nicht imputiert.

Daten, die zu ungeplanten Untersuchungen gehörten, wurden aufgeführt, aber in den Tabellen nicht berücksichtigt.

Bestätigende Hypothesentests für zwei sekundäre Endpunkte („HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte von Baseline bis Tag 29“ und „Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis Tag 29“) wurden erst durchgeführt, nachdem für den primären Endpunkt die Überlegenheit von Glycopyrronium gegenüber Placebo bestätigt war. Diese Reihenfolge war strikt einzuhalten, um die familienspezifische Fehlerquote zu kontrollieren. Die bestätigenden Hypothesentests in dieser Reihenfolge wurden abgebrochen, sobald das erste nicht-signifikante Testergebnis vorlag.

Bei allen sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden fehlende Daten nicht durch Imputation ersetzt.

### **Analyse kontinuierlicher Wirksamkeitsendpunkte**

Daten der gravimetrischen Messung (GM) wurden logarithmisch transformiert, da Ergebnisse zur Schweißproduktion (absolute Werte und Veränderungen gegenüber Baseline) in einer früheren Studie nicht normalverteilt waren. Logarithmische Werte beziehen sich auf die absoluten Werte der Schweißproduktion in mg.

### ***Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen***

*Primärer Endpunkt (Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29)*

Die primäre Hypothese mit einem Signifikanzniveau von 5 % ( $\alpha = 0,05$ , zweiseitig) wurde mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen, MMRM) mit der Behandlung und den logarithmischen Baselinewerten als feste Effekte und dem Zentrum als zufälligem Effekt getestet. Da es sich bei dem Ergebnis um ein logarithmisches Verhältnis handelte, wurden die Schätzungen für den Behandlungseffekt und den Mittelwert der kleinsten Quadrate (LSM, Least Square Means) für die Glycopyrronium-Gruppe und die Placebo-Gruppe rücktransformiert, was zu relativen Schätzungen führte.

LSM Schätzungen (mit Standardfehler und zweiseitigem 95 %-KI) wurden für beide Behandlungsgruppen und den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen angegeben (29).

Zusätzlich wurde eine SMD in Form von Hedges' g und zweiseitigem 95 %-KI berechnet (31).

Eine Überlegenheit der Glycopyrronium-Creme gegenüber Placebo Creme wurde festgestellt, wenn die Schätzung des Behandlungseffekts signifikant von 1 abwich und die absolute Veränderung an Tag 29 gegenüber Baseline in der Glycopyrronium-Gruppe größer war als in der Placebo-Gruppe.

Es wurden Statistiken für die absolute Veränderung der logarithmischen Werte der Gesamtschweißproduktion von Baseline bis Tag 29, stratifiziert nach Behandlungsgruppe, berechnet.

Einstichproben-Tests (einschließlich 95 %-KI), stratifiziert nach Behandlungsgruppe, wurden angegeben.

#### *Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29*

Es wurden Statistiken für den Endpunkt, stratifiziert nach Behandlungsgruppe, vorgelegt. Darüber hinaus wurden Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (einschließlich 95 % Hahn-Meeker-KI), stratifiziert nach Behandlungsgruppe, angegeben.

Zusätzlich wurde zur Bewertung des Endpunkts zwischen den beiden Behandlungsgruppen ein Van Elteren 2-Stichproben-Test mit dem Zentrum als Stratifikationsfaktor verwendet. Das Van Elteren 2-Stichproben-Inferenzverfahren testet die Nullhypothese (H<sub>0</sub>), dass es keinen Behandlungseffekt für alle verschiedenen Stratifikationsfaktoren gibt (29).

Zusätzlich wurde eine SMD in Form von Hedges' g und zweiseitigem 95 %-KI berechnet (31).

#### *Absolute Veränderung in HDSS von Baseline bis Tag 29/Tag 15*

Zur Bewertung der Endpunkte wurde ein Van Elteren 2-Stichproben-Test mit dem Zentrum als Stratifikationsfaktor verwendet. Die Nullhypothese des Van-Elteren-Tests mit zwei Stichproben lautete, dass es keinen Behandlungseffekt für alle verschiedenen Stratifikationsfaktoren gab.

Es wurden Statistiken für die Endpunkte berechnet. Darüber hinaus wurden Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (einschließlich 95 % Hahn-Meeker-KI) für die absolute Veränderung des HDSS, stratifiziert nach Behandlungsgruppe, angegeben (29).

Zusätzlich wurde eine SMD in Form von Hedges' g und zweiseitigem 95 %-KI berechnet (31).

#### *Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29/Tag 15*

Der HidroQoL besteht aus zwei Domänen - dem Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens (Item 1 bis 6) und dem psychosozialen Bereich (Item 7 bis 18). Für jeden Bereich wird ein zusammenfassender Wert und ein Gesamtwert berechnet, indem die Werte der einzelnen Items addiert wurden.

Die grundlegenden Statistiken für die absoluten Werte und die absolute Veränderung im HidroQoL-Gesamtwert und in den beiden Domänen werden nach Behandlungsgruppe und Zentrum stratifiziert.

Zur Bewertung wurde ein Van Elteren 2-Stichproben-Test mit dem Zentrum als Stratifikationsfaktor verwendet. Das Van Elteren 2-Stichproben-Inferenzverfahren testet die Nullhypothese (H<sub>0</sub>), dass es keinen Behandlungseffekt für alle verschiedenen Stratifikationsfaktoren gibt.

Es wurden 95 %-Konfidenzintervalle für die Differenz der Mediane der absoluten Veränderung von Baseline bis Tag 29/Tag 15 im HidroQoL-Gesamtscore und in den beiden Domänenscores zwischen den beiden Behandlungsgruppen, stratifiziert nach Zentrum, berechnet. Die KI basieren auf den Hodges-Lehmann-Schätzern (29).

Zusätzlich wurde eine SMD in Form von Hedges' g und zweiseitigem 95 %-KI berechnet (31).

Darüber hinaus wurden Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (einschließlich 95 % Hahn-Meeker-KI) für die absolute Veränderung des HidroQoL, stratifiziert nach Behandlungsgruppe, durchgeführt (29).

#### *Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29/Tag 15*

Der DLQI wurde berechnet, indem die Punktzahlen der einzelnen Fragen addiert wurden, was einen Höchstwert von 30 und einen Mindestwert von 0 ergab, da jedes der 10 Items auf einer 4-Punkte-Skala (0-3) bewertet wurde.

Zur Bewertung der absoluten Veränderung des DLQI wurde ein Van Elteren 2-Stichproben-Test mit dem Zentrum als Stratifikationsfaktor verwendet. Die Nullhypothese des Van Elteren 2-Stichproben-Tests lautete, dass es keinen Behandlungseffekt für alle verschiedenen Stratifikationsfaktoren gibt (29).

Zusätzlich wurde eine SMD in Form von Hedges' g und zweiseitigem 95 %-KI berechnet (31).

Es wurden Statistiken für die absoluten Werte und die absolute Veränderung des DLQI stratifiziert nach Behandlungsgruppe berechnet. Zusätzlich wurden Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (einschließlich 95 % Hahn-Meeker-KI) für die absolute Veränderung des DLQI, stratifiziert nach Behandlungsgruppe, angegeben (29).

#### **Analyse binärer Wirksamkeitsendpunkte**

Patienten wurden als Responder definiert, wenn ein bestimmtes Kriterium (z. B. HDSS-Verbesserung  $\geq 2$  Punkte) mindestens erreicht wurde. Alle anderen Patienten wurden als Non-Responder eingestuft.

#### *Schweißreduktion um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$ / $\geq 90\%$ an Tag 29 (% Responder)*

Der prozentuale Anteil, der durch GM an Tag 29 bewerteten Responder wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests mit Zentrum als Stratifikationsfaktor verglichen. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) lautete, dass das Odds Ratio (OR) gleich eins ist ( $H_0: OR = 1$ ). Diese Nullhypothese wurde gegen die Alternativhypothese  $H_1: OR \neq 1$  getestet. Insgesamt wurden drei Tests durchgeführt, da die Responder durch eine absolute Schweißreduktion von  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $\geq 90\%$  im Vergleich zu Baseline definiert waren.

Es wurden 95 %ige Mantel-Haenszel-Konfidenzintervalle für die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen berechnet. Es wurde eine Häufigkeitstabelle erstellt, in der die Anzahl und der Prozentsatz der durch GM bewerteten Responder stratifiziert nach

Schweißreduktion von  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $\geq 90\%$  und Behandlungsgruppe zusammengefasst wurden (29).

#### *HDSS-Verbesserung um $\geq 2$ Punkte von Baseline bis Tag 29/Tag 15 (% Responder)*

Der Prozentsatz der Responder wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests mit dem Zentrum als Stratifikationsfaktor verglichen. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) lautete, dass das Odds Ratio (OR) gleich eins ist ( $H_0: OR = 1$ ). Diese Nullhypothese wurde gegen die Alternativhypothese  $H_1: OR \neq 1$  getestet.

Zusätzlich zur Darstellung des p-Wertes des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests wurden gemeinsame 95 %-KI der Differenz der beiden Behandlungsgruppen stratifiziert nach Zentrum berechnet. Eine Häufigkeitstabelle fasste die Anzahl und den Prozentsatz der Responder zusammen, die anhand des HDSS an Tag 29/Tag 15 stratifiziert nach Behandlung und Zentrum bewertet wurden (29).

#### *HidroQoL-Verbesserung um $\geq 4$ / $\geq 6$ Punkte an Tag 29/Tag 15*

Für den HidroQoL wurden zwei verschiedene Responder-Analysen je zu Tag 29 und Tag 15 durchgeführt (31). Die erste Responder-Analyse basierte auf einer MID von  $\geq 4$  Punkten, die in einem ankerbasierten Ansatz (mit dem HDSS und dem DLQI als Anker) evaluiert wurde (32). Die zweite Responder-Analyse basierte auf einer MID von  $\geq 6$  Punkten, die den Allgemeinen Methoden des IQWiG für eine MID von genau 15 % Skalenspannweite folgte (gerundet: 5,4 Punkte) (33).

Der Prozentsatz der Responder wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests mit dem Zentrum als Stratifikationsfaktor verglichen (29).

#### *DLQI-Verbesserung um $\geq 5$ Punkte an Tag 29/Tag 15*

Für den DLQI wurde eine Responder-Analyse zu Tag 29 und Tag 15 durchgeführt (31). Die Responder-Analyse basierte auf einer MID von  $\geq 5$  Punkten, die den Allgemeinen Methoden des IQWiG für eine MID von genau 15 % Skalenspannweite folgte (gerundet: 4,5 Punkte) (33).

Der Prozentsatz der Responder wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests mit dem Zentrum als Stratifikationsfaktor verglichen.

### **Analyse von Verträglichkeitsendpunkten**

Sicherheitsanalysen wurden für die SAFa durchgeführt. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.1) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und den zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 21.1, der System-Organ-Klasse (SOC) und Preferred Term (PT) zugeordnet. Es wurden alle während der

Studie aufgetretenen UE aufgeführt. Bei Patienten, deren UE am Ende von Hyp1-18/2016, Teil 3a noch andauerten, aber später in Hyp1-18/2016, Teil 3b der Studie abklangen, wurde der Status der UE auf "andauernd" gesetzt und das Datum des Endes der UE entfernt.

In der Studie Hyp-02/2015 wurden behandlungsbedingte UE erhoben. Diese waren definiert als alle UE, die zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments oder später auftraten. Wenn das Datum des Beginns des UE oder der ersten Anwendung des Studienmedikaments unklar war, wurde davon ausgegangen, dass die UE behandlungsbedürftig waren. Das Datum der Verabreichung des Studienmedikaments wurde für die obige Definition verwendet und mit den Tagebuchdaten der Patienten abgeglichen (Datum der ersten Anwendung). Behandlungsbedingte UE wurden nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA) tabellarisch erfasst. Die Anzahl der Einträge sowie die Anzahl und Rate der betroffenen Patienten wurden für jede Behandlungsgruppe angegeben. UE wurden nach Behandlungsgruppe und Schweregrad dargestellt.

SUE, SUSAR und UE nach Schweregrad wurden nach Behandlungsgruppe dargestellt. Darüber hinaus wurden UE, die zum Tod oder zum vorzeitigen Abbruch der Studie führten und der Zusammenhang mit dem Studienmedikament tabellarisch aufgeführt, wenn eine hinreichende Anzahl von Nebenwirkungen dieser Art beobachtet wurde. Andernfalls wurden diese nur aufgelistet. Für alle gemeldeten behandlungsbedingten UE wurde eine Liste der Patienten erstellt (29).

### **Lokale Verträglichkeit**

Die lokale Verträglichkeit an der Anwendungsstelle wurde zu Studienbeginn, an Tag 15 und Tag 29 beurteilt und vom Prüfarzt anhand eines Hautreaktionsscores wie folgt bewertet:

| <b>Score</b> | <b>Hautreaktion</b>  |
|--------------|--|
| 0            | Keine Anzeichen einer Reizung  |
| 1            | Minimale Erytheme, kaum erkennbar  |
| 2            | Eindeutiges Erythem, leicht sichtbar; minimales Ödem oder minimale Allgemeinreaktion |
| 3            | Erytheme und Papeln  |
| 4            | Deutliches Ödem  |
| 5            | Erytheme, Ödeme und Papeln   |
| 6            | Vesikuläre Eruption  |
| 7            | Starke Reaktion, die sich über die Anwendungsstelle hinaus ausbreitet                |
| 8            | Folikulitis  |

Jede Reaktion wurde als UE dokumentiert. Der Hautreaktionsscore für die rechte und linke Seite wurde nach Behandlungsgruppe und Visite tabellarisch erfasst. Alle Informationen zur lokalen Verträglichkeit wurden aufgelistet. Der mittlere und der maximale Score für die

Hautreaktion sowie die jeweiligen KI wurden für jeden Bewertungszeitpunkt und jede Behandlungsgruppe angegeben (29).

### ***Neurologische Untersuchung***

Der neurologische Fragebogen wurde bei der Screening-Visite (V2a), zu Beginn der Studie (Tag 1a), am 15. und 29. Tag erhoben. Ziel war die Bewertung des Auftretens möglicher anticholinergischer Wirkungen wie Mundtrockenheit, trockene Augen, verschwommenes Sehen, rote Augen, Verstopfung, Miktionsstörungen, Schläfrigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine Anzeichen, 1 = leichte Intensität, 2 = mittlere Intensität, 3 = schwere Intensität). Die Ergebnisse des neurologischen Fragebogens wurden für jede anticholinergische Wirkung tabellarisch nach Behandlungsgruppe und Besuch aufgeschlüsselt (29).

Details zu den statistischen Methoden der supportiv dargestellten Studien Hyp1-18/2016, Teil 3b und Hyp-02/2015 sind in Anhang 4-E dargestellt.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.



primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Überprüfung der Robustheit wurden für die pivotale Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen durchgeführt, die nachfolgend beschrieben werden. Für die Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

- Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29 (primärer Endpunkt)

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte in der Per Protocol-Set Population (PPSa), die alle Patienten der FASa ohne wesentliche Protokollabweichung (Einnahme nicht erlaubter Medikamente) umfasste. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte wie tatsächlich behandelt.

Zusätzlich wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen fehlende Werte der Gesamtschweißproduktion an Tag 29 imputiert wurden. In einem Szenario wurden die fehlenden Werte in der Placebo-Gruppe durch die maximale Veränderung gegenüber Baseline ersetzt. Die fehlenden Werte in der Glycopyrronium-Gruppe wurden durch 0 ersetzt. In dem zweiten Szenario wurden alle fehlenden Werte unabhängig von der Randomisierung durch einen Wert von 0 imputiert.

- HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte von Baseline bis Tag 29 (% Responder)

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte in der Per Protocol-Set Population (PPSa), die alle Patienten der FASa ohne wesentliche Protokollabweichung (Einnahme nicht erlaubter Medikamente) umfasste. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte wie tatsächlich behandelt.

- Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Per Protocol-Set Population (PPSa), die alle Patienten der FASa ohne wesentliche Protokollabweichung (Einnahme nicht erlaubter Medikamente) umfasste. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte wie tatsächlich behandelt.

Die entsprechenden Sensitivitätsanalysen befinden sich in den Kapiteln zu den jeweiligen Endpunkten.

Für den primären Endpunkt der supportiven Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b wurden Sensitivitätsanalysen mit PPSnewb und PPSb und für drei sekundäre Endpunkte (HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte in Woche 12, HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte in Woche 28 (% Responder), absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Woche 12) mit PPSb durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Therapieeffektes in Bezug auf die Wirksamkeit von Glycopyrronium über alle Patientengruppen hinweg zu prüfen. Subgruppenanalysen werden für alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte für Alter, Geschlecht, Länder und Krankheitsschwere dargestellt (12).

### **Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte**

#### *Alter*

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf das Alter wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) gefordert. Die Trennpunkte für das Alter waren 18-40 Jahre und 41-65 Jahre.

#### *Geschlecht*

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) gefordert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen „männlich, weiblich“ unterschieden.

### *Zentrums- und Ländereffekte*

Subgruppenanalysen im Hinblick auf Zentrumseffekt wurden nicht untersucht. Für eine belastbare Analyse zu Zentrumseffekten müssen ausreichend hohe Patientenzahlen, d.h. mehr als 10 Patienten/Studienarm vorhanden sein. Dies war in den meisten der eingeschlossenen 74 Zentren nicht der Fall.

Ländereffekte wurden für Hyp1-18/2016, Teil 3a untersucht. Die Trennpunkte für die geografische Region waren die Länder Deutschland, Ungarn, Schweden, Vereinigtes Königreich und Dänemark. Die Subgruppen Vereinigtes Königreich und Dänemark wurden aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht dargestellt. In Österreich wurden keine Patienten eingeschlossen.

### *Krankheitsschwere*

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf die Krankheitsschwere wird vom G-BA in der Dossievorlage (Modul 4) gefordert. Die Trennpunkte waren HDSS 3 und HDSS 4.

### **Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen**

Im Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) geprüft werden. Die inhaltliche Prüfung erfolgt a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer und statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinischen-biologischen Relevanz (31).

#### *ad a)*

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen
- Umfang der verfügbaren Information (z. B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)

#### *ad b)*

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Glycopyrronium

| <b>Studie</b>   | <b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b> | <b>Sponsor (ja/nein)</b> | <b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b> | <b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>              | <b>Therapiearme</b>                        |
|---|-----------------------------------|--------------------------|---|--|--|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a                                       | ja                                | ja                       | abgeschlossen   | 4 Wochen   | 1 % GPB<br>Placebo                         |
| Hyp-02/2015 (supportiv)                                     | nein                              | ja                       | abgeschlossen   | 3 Wochen (2 Wochen Behandlung + 1 Woche Follow-Up) | 0,5 % GPB<br>1 % GPB<br>2 % GPB<br>Placebo |
| Abkürzungen: GPB: Glycopyrroniumbromid<br>Quellen: (12, 13) |                                   |                          |   |  |  |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 01.06.2022. Neben der in Tabelle 4-4 aufgeführten pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a werden die Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b und die Phase 1b Studie Hyp-02/2015



in der Nutzenbewertung supportiv dargestellt. Die Teil 3b war eine offene Langzeit-Studie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Glycopyrronium. Die Phase 1b Studie war eine RCT, in der drei verschiedene Dosierungen mit einer Studiendauer von drei Wochen und einer Behandlungszeit von zwei Wochen untersucht wurden. Die Fachinformation sieht eine vierwöchige Behandlung bis zum Beginn der Erhaltungstherapie vor. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Studie supportiv dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend   | Nicht zutreffend                                    |

Beide RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmers in der vorliegenden Indikation werden in der Nutzenbewertung dargestellt.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Das Anlegen der vorab definierten Selektionskriterien (siehe Tabelle 4-3) führte zu keinem Treffer. Dieser Befund ist nicht überraschend, da aufgrund der deutlich unterscheidbaren

Darreichungsformen bzw. Applikationsrouten keine vollständig verblindeten, direkten Vergleichsstudien von Glycopyrronium mit Aluminiumchlorid-haltigen Rezepturen oder Clostridium botulinum Toxin Typ A durchführbar sind. Stuart *et al.* (2020; (20)) zeigten für die primäre axilläre Hyperhidrose auf, dass es für keine der betrachteten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen, d.h. Aluminium-Salze, Anticholinergika (Glycopyrronium, Oxybutinin), Clostridium botulinum Toxin Typ A, Leitungswasseriontophorese, Radiofrequenz, Mikrowellen, Ultraschall, Laser oder chirurgische Schweißdrüsenentfernung, eine verblindete Vergleichsstudie mit aktivem Komparator gab. Es wurden lediglich zwei Studien mit Glycopyrroniumtosylat und eine Studie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A mit niedrigem Verzerrungspotenzial identifiziert. Alle drei Studien waren Placebo-kontrollierte, doppelblinde RCT.

Daher wurden die Selektionskriterien dergestalt geändert, dass auch Studien gegen Placebo als Komparator eingeschlossen wurden. Das nachstehende Flussdiagramm (Abbildung 1) zeigt das Ergebnis dieser adaptierten Literaturrecherche.

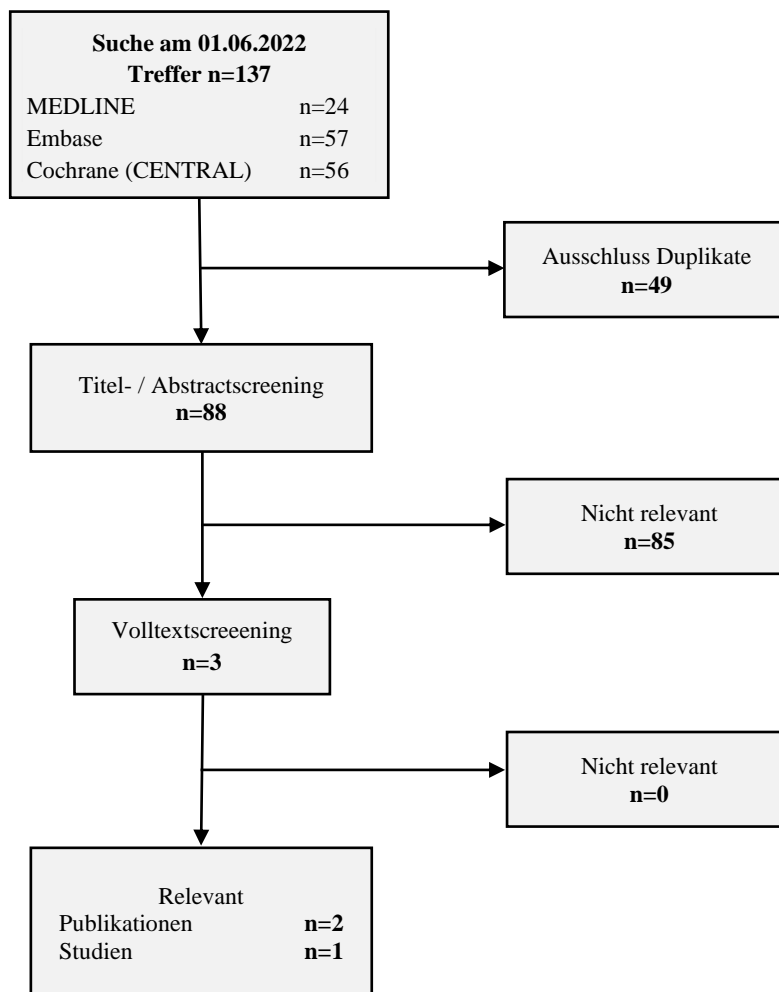


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Glycopyrronium

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Glycopyrronium in der Indikation äußerliche Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen hat den Stand vom 01.06.2022 in den beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 137 Treffer. Nach Ausschluss von 49 Duplikaten wurden die verbliebenen 88 Treffer einem Screeningprozess unterzogen (s. Abbildung 1) in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuft Dokumente wurden schließlich drei Artikel anhand der Volltexte beurteilt und alle als relevant eingestuft. Dabei handelte es sich um einen Studieneintrag (Cochrane CENTRAL, (34)), eine Publikation zu der Studie Hyp-02/2015 (35) und eine Publikation zu der Studie Hyp1-18/2016 (36).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Glycopyrronium

| Studie                         | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )  | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--------------------------------|---|---|---|--|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a          | NCT03658616<br>ClinicalTrials.gov (34)<br>2017-004534-28<br>EU Clinical Trials Register (37), International Clinical Trials Registry Platform (38), Cochrane Central (39) | ja  | ja (36)   | abgeschlossen                                |
| Studie Hyp-02/2015 (supportiv) | NCT03037788<br>ClinicalTrials.gov (40)  | ja  | ja (35)   | abgeschlossen                                |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Studie Hyp-02/2015 und die offene Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b werden supportiv dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 27.05.2022.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.] Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Glycopyrronium

| Studie           | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|------------------|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht zutreffend | Nicht zutreffend               | Nicht zutreffend  | Nicht zutreffend  | Nicht zutreffend  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 27.05.2022.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit Glycopyrronium

| Studie   | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| <b>placebokontrolliert</b>   |   |   |                          |                                   |  |   |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ja  | ja  | nein                     | ja (12)                           | ja (34, 37–39)                                   | ja (36)   |
| Studie Hyp-02/2015 (supportiv)   | nein  | ja  | nein                     | ja (14)                           | ja (40)  | ja (35)   |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| Nicht zutreffend   |   |   |                          |                                   |  |   |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit Glycopyrronium

| Studie                     | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.>  | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)             | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                       | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung   | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre Endpunkte   |
|----------------------------|--|---|---|--|---|---|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a (12) | Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie mit parallelem Gruppendesign der Phase 3 | Erwachsene im Alter von 18-65 Jahren mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose | GP-Gruppe (1x täglich) (n = 87)<br>Placebo-Gruppe (1x täglich) (n = 84) | Auswaschphase: 2 Wochen<br>Behandlungsphase: 4 Wochen<br>Anschließend Übergang in offene Langzeit-Studie Teil 3b möglich | Multizentrisch (Deutschland, Polen, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Dänemark, Schweden)<br>Erster Patient randomisiert: 18.09.2018<br>Letzter Patient abgeschlossen: 14.08.2019 | <p><b>Wirksamkeit</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Tag 29</li> </ul> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 50\%</math> an Tag 29</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 75\%</math> an Tag 29</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 90\%</math> an Tag 29</li> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte an Tag 29</li> <li>• Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 29</li> <li>• Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 15</li> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Tag 29</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15</li><li>• HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 6</math> Punkte an Tag 29</li><li>• HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte an Tag 29</li><li>• HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 6</math> Punkte an Tag 15</li><li>• HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte an Tag 15</li><li>• Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29</li><li>• Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15</li><li>• DLQI -Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte an Tag 29</li><li>• DLQI -Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte an Tag 15</li></ul> <p><b>Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Häufigkeit, Schweregrad und Verhältnis von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (SUSAR) und Studienabbrüche wegen</li></ul> |
|--|---|



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>Studie</b> | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und<br/>Zeitraum der<br/>Durchführung</b> | <b>Primärer Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre Endpunkte</b>                                |
|---------------|--|---|--|--|--|---|
|               |  |   |  |  |  | UE<br><i>Spezifische Verträglichkeit</i><br>• Lokale Verträglichkeit<br>• Neurologische<br>Untersuchung |

Details zur supportiven RCT Hyp-02/2015 (Phase 1b) finden sich in Tabelle 4-90 und zur supportiven Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b in Tabelle 4-89.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Glycopyrronium

| Studie                        | Glycopyrronium   | Placebo   | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br/>der Run-in-Phase etc.</i>  |
|-------------------------------|--|---|--|
| Hyp1-18/2016,<br>Teil 3a (12) | 1% GPB-Creme,<br>einmal täglich zwei<br>Pumphübe mit je<br>0,27 g pro Achsel<br>(insgesamt 1,08 g<br>Creme je<br>Anwendung),<br>entspricht 2,2 mg<br>Glycopyrronium<br>pro Pumphub<br>(insgesamt 8,8 mg<br>Glycopyrronium je<br>Anwendung) | Placebo Creme,<br>einmal täglich zwei<br>Pumphübe mit je<br>0,27 g pro Achsel<br>(insgesamt 1,08 g<br>Creme je<br>Anwendung).<br>Als Placebo wurde<br>eine im Aussehen,<br>der<br>Zusammensetzung<br>der Hilfsstoffe und<br>Verpackung zu der<br>1 % GPB-Creme<br>identische Creme<br>nur ohne Wirkstoff<br>als Vehikel<br>verwendet. | <p><b>Vorbehandlung</b></p> <p>Es fand eine zweiwöchige Auswaschphase statt.</p> <p><b>Nichtzulässige und vorherige Medikationen und Begleitmedikationen</b></p> <p><b>Nichtzulässige Medikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamente, die die Schweißproduktion anregten, waren ab einem Zeitraum von 21 Tagen vor Beginn der Studie bis zum Ende der Studie (Woche 72) verboten.</li> <li>• Die Verwendung von Cholinergika, Anticholinergika, Antitranspirantien, Deodorantien und Muskelrelaxantien war ab dem Screening (Antitranspirantien ≥ 20 % aluminiumhaltige Verbindungen) oder ab 1 Woche vor dem GM-Screening (Antitranspirantien &lt; 20 % aluminiumhaltige Verbindungen, Cholinergika, Anticholinergika und Muskelrelaxantien) waren ab 1 Woche vor dem GM-Screening bis zum Tag 29 nicht erlaubt. Danach war die Verwendung von aluminiumfreien Deodorants erlaubt.</li> <li>• Der Einsatz von Antibiotika war ab der ersten Behandlung bis Tag 29 (Ende der Behandlung) nicht erlaubt.</li> <li>• Die Verwendung von Botulinumtoxin (Anm.: Clostridium botulinum Toxin Typ A) zur Behandlung der axillären Hyperhidrose in den letzten vier Monaten führte zum Ausschluss von der Studie.</li> </ul> <p><b>Vorherige Medikationen und Begleitmedikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Einsatz von oralen Kontrazeptiva war nur erlaubt, wenn mit der Eingabe mindestens drei Monate (drei Monatszyklen) vor der ersten Applikation der Studienmedikation begonnen wurde und während der gesamten Studie beibehalten wurde.</li> <li>• Antidepressiva waren nur erlaubt, wenn mindestens drei Monate vor dem Screening eine stabile Dosierung vorlag und sowohl das Produkt und die Dosierung während der gesamten Studie</li> </ul> |

| Studie | Glycopyrronium | Placebo | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br/>der Run-in-Phase etc.</i>  |
|--------|----------------|---------|--|
|        |                |         | beibehalten wurden.<br>• Alle vorhergehenden Medikationen innerhalb von drei Wochen vor Studienbeginn (Tag 1) sowie aus Sicht des Prüfers relevante Medikationen wurden im eCRF dokumentiert.<br>• Alle Begleitmedikationen, d.h. Medikamente, die bei Studienbeginn eingenommen wurden und die während der Studie zusätzlich zur Studienmedikation eingenommen wurden, wurden im eCRF dokumentiert unter Angabe von täglicher Dosis, Art der Verabreichung sowie Datum und Uhrzeit der Verabreichung. |

Details zur supportiven RCT Hyp-02/2015 (Phase 1b) finden sich in Tabelle 4-90 und zur supportiven Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b in Tabelle 4-89.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (FASa): Demografische und krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale – RCT Hyp1-18/2016, Teil 3a mit Glycopyrronium

| Teil 3a, FASa                         | GP<br>(N = 87) | Placebo<br>(N = 84) |
|---------------------------------------|----------------|---------------------|
| <b>Demografische Ausgangsmerkmale</b> |                |                     |
| Alter (Jahre)                         |                |                     |
| Mittelwert                            | 37,4           | 37,8                |
| Median                                | 36,0           | 36,0                |
| Min; Max                              | 18; 65         | 18; 65              |
| <b>Altersgruppe, n (%)</b>            |                |                     |
| 18 bis 40 Jahre                       | 52 (59,8)      | 54 (64,3)           |
| 41 bis 65 Jahre                       | 35 (40,2)      | 30 (35,7)           |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>              |                |                     |
| Männlich                              | 44 (50,6)      | 43 (51,2)           |
| Weiblich                              | 43 (49,4)      | 41 (48,8)           |
| <b>Ethnie, n (%)</b>                  |                |                     |
| Weiß                                  | 86 (98,9)      | 81 (96,4)           |
| Schwarz                               | 1 (1,1)        | 0                   |
| Asiatisch                             | 0              | 2 (2,4)             |

| <b>Teil 3a, FASa</b>  | <b>GP<br/>(N = 87)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 84)</b> |
|---|------------------------|-----------------------------|
| Andere  | 0                      | 1 (1,2)                     |
| <b>Region, n (%)</b>  |                        |                             |
| Deutschland   | 58 (66,7)              | 59 (70,2)                   |
| Ungarn  | 8 (9,2)                | 6 (7,1)                     |
| Schweden  | 17 (19,5)              | 16 (19,0)                   |
| Dänemark  | 1 (1,1)                | 1 (1,2)                     |
| Vereinigtes Königreich  | 3 (3,4)                | 2 (2,4)                     |
| <b>Körpergewicht (kg)</b>   |                        |                             |
| Median  | 76,40                  | 76,10                       |
| Min; Max  | 49,0; 114,3            | 50,0; 117,8                 |
| <b>Körpergröße (cm)</b>   |                        |                             |
| Median  | 175,00                 | 173,00                      |
| Min; Max  | 155,0; 198,0           | 153,0; 196,0                |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>   |                        |                             |
| Median  | 25,50                  | 25,05                       |
| Min; Max  | 18,4; 32,0             | 19,5; 32,0                  |
| <b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>   |                        |                             |
| Median  | 1,94                   | 1,90                        |
| Min; Max  | 1,5; 2,4               | 1,5; 2,5                    |
| <b>Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale</b>   |                        |                             |
| <b>Krankheitsschwere (HDSS), n (%)</b>  |                        |                             |
| HDSS 3  | 44 (50,6)              | 35 (41,7)                   |
| HDSS 4  | 41 (47,1)              | 49 (58,3)                   |
| <b>Anzahl Patienten mit mind. 1<br/>Medikation vor Einschluss in die<br/>Studie (Sicherheitspopulation)</b> | 12 (13,8)              | 12 (14,3)                   |
| <b>Begleitmedikationen, die für mindestens 3 Patienten erfasst wurde (Sicherheitspopulation)</b>            |                        |                             |
| Protonenpumpenhemmer  | 6 (6,9)                | 3 (3,6)                     |
| ACE-Hemmer, einfach   | 1 (1,1)                | 6 (7,1)                     |
| Angiotensin-II-Antagonisten,<br>einfach   | 3 (3,4)                | 4 (4,8)                     |
| Betablocker, selektiv   | 3 (3,4)                | 4 (4,8)                     |
| Intrauterine Verhütungsmittel   | 2 (2,3)                | 4 (4,8)                     |

| <b>Teil 3a, FASa</b>   | <b>GP<br/>(N = 87)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 84)</b> |
|--|------------------------|-----------------------------|
| Progestogen  | 2 (2,3)                | 5 (6,0)                     |
| Gestagene und Östrogene, feste Kombinationen   | 9 (10,3)               | 10 (11,9)                   |
| Propionsäure-Derivate  | 9 (10,3)               | 17 (20,2)                   |
| Anilide  | 3 (3,4)                | 5 (6,0)                     |
| Pyrazolone   | 1 (1,1)                | 4 (4,8)                     |
| Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer  | 4 (4,6)                | 3 (3,6)                     |
| Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung  | 2 (2,3)                | 5 (6,0)                     |
| Piperazin-Derivate   | 2 (2,3)                | 4 (4,8)                     |
| Schilddrüsenhormone  | 7 (8,0)                | 5 (6,0)                     |
| <p>Abkürzungen: ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; FASa: Full analysis set für Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis disease severity scale; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |                        |                             |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Compliance – RCT Hyp1-18/2016, Teil 3a mit Glycopyrronium

|  |                    | <b>GP</b><br>(N = 84)           | <b>Placebo</b><br>(N = 82) | <b>Gesamt</b><br>(N = 166) |
|--|--------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| < 75 % Compliance  | N (%) <sup>a</sup> | 17 (20,2) <sup>b</sup>          | 31 (37,8)                  | 48 (28,9)                  |
| ≥ 75 % Compliance  | N (%) <sup>a</sup> | 66 (78,6) <sup>b</sup>          | 51 (62,2)                  | 117 (70,5)                 |
| Compliance insgesamt, %  | Median (Min; Max)  | 88,1 (43,3; 139,1) <sup>b</sup> | 82,3 (19,8; 110,6)         | 86,1 (19,8; 139,1)         |
| Hinweis: Die Compliance wurde bei allen Patienten, die ihre Spender zurückgaben, durch Wiegen des Spenders nach der Rückgabe erhoben und das Gewicht mit der Menge des Prüfpräparats in Beziehung gesetzt, die laut Prüfplan über 28 Tage hätte eingenommen werden müssen (d. h. 30,24 g bei zweimal täglicher Einnahme über 28 Tage). |                    |                                 |                            |                            |
| a: Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die ihre Dispenser zurückgegeben haben.   |                    |                                 |                            |                            |
| b: Daten für N = 1 fehlen  |                    |                                 |                            |                            |
| Abkürzungen: GP: Glycopyrronium, mg: Milligramm, N: Anzahl Patienten, SAFa: Sicherheitspopulation (Teil 3a).   |                    |                                 |                            |                            |
| Quelle: (12), Tabelle 5.4.3, Abschnitt 15.1.   |                    |                                 |                            |                            |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale – supportive Studien mit Glycopyrronium

|                                       | <b>Hyp1-18/2016, Teil 3b</b> |                                 | <b>Hyp-02/2015, Phase 1b</b> |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
|                                       | <b>FASb, GP</b><br>(N = 518) | <b>FASnewb, GP</b><br>(N = 357) | <b>GP</b><br>(N = 8)         |
| <b>Demografische Ausgangsmerkmale</b> |                              |                                 |                              |
| <b>Alter (Jahre)</b>                  |                              |                                 |                              |
| Mittelwert                            | 35,6                         | 34,6                            | 36,8                         |
| Median                                | 33,0                         | 32,0                            | 38,0                         |
| Min; Max                              | 18; 65                       | 18; 65                          | 22; 57                       |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>              |                              |                                 |                              |
| Männlich                              | 244 (47,1)                   | 160 (44,8)                      | 6 (75,0)                     |
| Weiblich                              | 274 (52,9)                   | 197 (55,2)                      | 2 (25,0)                     |
| <b>Ethnie, n (%)</b>                  |                              |                                 |                              |
| Weiß                                  | 494 (95,4)                   | 337 (94,4)                      | 8 (100,0)                    |
| Schwarz                               | 4 (0,8)                      | 3 (0,8)                         | 0 (0,0)                      |
| Asiatisch                             | 8 (1,5)                      | 6 (1,7)                         | 0 (0,0)                      |
| Andere                                | 12 (2,3)                     | 11 (3,1)                        | 0 (0,0)                      |
| <b>Körpergewicht (kg)</b>             |                              |                                 |                              |

|   | Hyp1-18/2016, Teil 3b |                          | Hyp-02/2015, Phase 1b |
|---|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
|   | FASb, GP<br>(N = 518) | FASnewb, GP<br>(N = 357) | GP<br>(N = 8)         |
| Median  | 77,30                 | 77,80                    | 83,15                 |
| Min; Max  | 40,0; 125,0           | 40,0; 125,0              | 63,4; 95,0            |
| <b>Körpergröße (cm)</b>   |                       |                          |                       |
| Median  | 173,00                | 173,00                   | 178,00                |
| Min; Max  | 147,0; 200,5          | 147,0; 200,5             | 168,0; 188,0          |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>   |                       |                          |                       |
| Median  | 25,25                 | 25,40                    | 26,10                 |
| Min; Max  | 18,1; 32,3            | 18,1; 32,3               | 22,5; 28,7            |
| <b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>   |                       |                          |                       |
| Median  | 1,910                 | 1,910                    | k.A.                  |
| Min; Max  | 1,28; 2,60            | 1,28; 2,60               | k.A.                  |
| <b>Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale</b>   |                       |                          |                       |
| <b>Anzahl Patienten mit mind. 1 Begleitmedikation (Sicherheitspopulation), n (%)</b>  | 102 (19,7)            | k.A.                     | 1 (12,5)              |
| <b>Begleitmedikationen, die für mindestens 10 Patienten erfasst wurde (Sicherheitspopulation), n (%)</b>  |                       |                          |                       |
| Biguanide   | 11 (2,1)              | k.A.                     | k.A.                  |
| Protonenpumpen-Hemmer   | 44 (8,5)              | k.A.                     | k.A.                  |
| Vitamin D und Analoga   | 13 (2,5)              | k.A.                     | k.A.                  |
| Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; FASa: Full analysis set für Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis disease severity scale; kg: Kilogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum<br>Quellen: (13, 14) |                       |                          |                       |

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.*

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Fragestellung**

Welchen Zusatznutzen zeigt Glycopyrronium bei der Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrosis bei erwachsenen Patienten im Vergleich zur zVT im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Dosierung von Glycopyrronium. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung ist 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle (1). Die Angaben in den Studienberichten beziehen sich jeweils auf Glycopyrroniumbromid. Im Dossier erfolgte vor dem Hintergrund der Vorgaben in der „FDA Guidance for Industry: Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances.“ und den Angaben in der Fachinformation die Darstellung des aktiven Bestandteils Glycopyrronium. 2,75 mg Glycopyrroniumbromid entsprechen 2,2 mg Glycopyrronium (maximal 8,8 mg/Tag, entspricht 4,4 mg pro Achselhöhle) (1, 22).

### **Vergleichstherapie**

Für erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrosis wird eine Aluminiumchlorid-haltige Rezeptur (mind. 15 %) oder Clostridium botulinum Toxin Typ A als zVT angesehen. Da aus oben genannten Gründen direkte Vergleichsstudien mit diesen Therapieoptionen mit einem hohen Verzerrungsrisiko behaftet wären, wurde zur Sicherstellung einer genügend hohen Aussagesicherheit Placebo als Komparator gewählt.

### **Studienziele**

Das Ziel dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der äußerlichen Anwendung von 1 % GPB-Creme einmal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen mit Placebo bei schwerer primärer axillärer Hyperhidrose (15).

### **Studiendesign**

Die pivotale Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a war eine wie geplant abgeschlossene prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, klinische Studie mit parallelem Gruppensdesign der Phase 3 mit Glycopyrronium bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose. Vor der Behandlung fand eine zweiwöchige Auswaschphase statt. Die Behandlungsphase mit Glycopyrronium in der Interventionsgruppe oder Placebo in der Kontrollgruppe dauerte jeweils vier Wochen. Anschließend war ein Übergang in die supportiv dargestellte offene Langzeit-Studie Teil 3b möglich (15).

### **Studienpopulationen**

Die Studienpopulation der Hyp1-18/2016, Teil 3a umfasste insgesamt 171 Patienten, von denen 87 Patienten eine Behandlung mit Glycopyrronium und 84 Patienten mit Placebo erhalten hatten (Tabelle 4-11) (12).



Die Patienten in der Glycopyrronium-Gruppe waren 18 bis 40 Jahre alt mit einem Durchschnittsalter von 37,4 Jahren (Median 36,0; Min: 18, Max: 65). 52 Patienten (59,8 %) waren zwischen 18 und 40 Jahre alt und 35 Patienten (40,2 %) zwischen 41 und 65 Jahre alt. Die Patienten in der Placebo-Gruppe waren durchschnittlich 37,8 Jahre alt (Median 36,0; Min: 18, Max: 65). 54 Patienten (64,3 %) waren zwischen 18 und 40 Jahre alt, 30 Patienten (35,7 %) zwischen 41 und 65 Jahre alt (12).

In der Glycopyrronium-Gruppe waren 44 (50,6 %) Patienten männlich und 43 (49,4 %) weiblich. In der Placebo-Gruppe entsprechend 43 (51,2 %) und 41 (48,8 %) (12).

Der Großteil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen war weiß (Glycopyrronium: 86 Patienten, 98,9 %; Placebo: 81 Patienten (96,4 %)). Schwarze, asiatische oder Menschen einer anderen Ethnie wurden vereinzelt gezählt (12).

In der Glycopyrronium-Gruppe kamen 58 Patienten (66,7 %) aus Deutschland, 8 (9,2 %) aus Ungarn, 17 (19,5 %) aus Schweden, ein Patient (1,1 %) aus Dänemark und 3 Patienten (3,4 %) aus dem Vereinigten Königreich. In der Placebo-Gruppe kamen 59 Patienten (70,2 %) aus Deutschland, 6 (7,1 %) aus Ungarn, 16 (19,0 %) aus Schweden, ein Patient (1,2 %) aus Dänemark und zwei Patienten (2,4 %) aus Großbritannien (12).

Patienten aus der Glycopyrronium-Gruppe hatten eine mediane Körpergröße von 175,0 cm (Min: 155,0; Max: 198,0), einen medianen BMI von 25,50 kg/m<sup>2</sup> (Min: 18,4; Max: 32,0) und eine mediane Körperoberfläche von 1,94 m<sup>2</sup> (Min: 1,5; Max: 2,4). Patienten aus der Placebo-Gruppe hatten eine mediane Körpergröße von 173,0 cm (Min: 153,0; Max: 196,0), einen medianen BMI von 25,05 kg/m<sup>2</sup> (Min: 19,5; Max: 32,0) und eine mediane Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Min: 1,5; Max: 2,5) (12).

In der Glycopyrronium-Gruppe hatten 44 Patienten (50,6 %) einen HDSS 3 und 41 Patienten (47,1 %) einen HDSS 4. In der Placebo-Gruppe waren 35 Patienten (41,7 %) mit HDSS 3 und 49 Patienten (58,3 %) mit HDSS 4 (12).

In beiden Gruppen nahmen jeweils 12 Patienten (Glycopyrronium: 13,8 %; Placebo: 14,3 %) vor Einschluss in die Studie ein Medikament ein (12).

In der Glycopyrronium-Gruppe waren die häufigsten Begleitmedikationen Gestagene und Östrogene (9 Patienten, 10,3 %), Propionsäure-Derivate (9 Patienten, 10,3 %), Schilddrüsenhormone (7 Patienten, 8,0 %) und Protonenpumpenhemmer (6 Patienten, 6,9 %). In der Placebo-Gruppe waren Propionsäure-Derivate (17 Patienten, 20,2 %), Gestagene und Östrogene (10 Patienten, 11,9 %) und ACE-Hemmer (6 Patienten, 7,1 %) die häufigsten Begleitmedikationen (Tabelle 4-11) (12).

Die Compliance lag insgesamt bei 86,1 % und war in der Glycopyrronium-Gruppe mit 88,1 % etwas höher als in der Placebo-Gruppe mit 82,3 %. Eine Compliance von  $\geq 75$  % wurde in der Glycopyrronium-Gruppe von 78,6 % der Patienten (66/84) und in der Placebo-Gruppe von 62,2 % der Patienten (51/82) (Tabelle 4-12) (12).

Insgesamt waren die in die beiden Gruppen der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a eingeschlossen Patienten über alle beschriebenen demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale vergleichbar.

### **Studiendesign Hyp1-18/2016 Teil 3b**

Im Anschluss an den Teil 3a der Studie Hyp1-18/2016 wurde im Teil 3b die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von 1 % GPB zur Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose untersucht. Die Teil 3b war eine offene Langzeit-Studie mit einer Gesamtbeobachtungszeit von 76 Wochen, d.h. 72 Wochen Behandlungsdauer plus vier Wochen Nachbeobachtungszeit (15).

#### ***Studienpopulationen***

Die demografischen Merkmale der Patienten aus der Teil 3b Studie waren mit denen der Patienten aus Teil 3a vergleichbar. In der Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b erhielten 518 Patienten in der FASb (Full-Analysis Set, Teil 3b) und 357 Patienten in der FASnewb eine Behandlung mit Glycopyrronium. Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale wurden nur für die FASb erhoben. 102 Patienten (19,7 %) nahmen mindestens eine Begleitmedikation ein. Am häufigsten erfasst wurden dabei Protonenpumpen-Hemmer bei 44 Patienten (8,5 %), Vitamin D und Analoga bei 13 Patienten (2,5 %) und Biguanide bei 11 Patienten (2,1 %) (Tabelle 4-11 und Tabelle 4-13) (14).

### **Studiendesign Phase 1b Studie Hyp-02/2015**

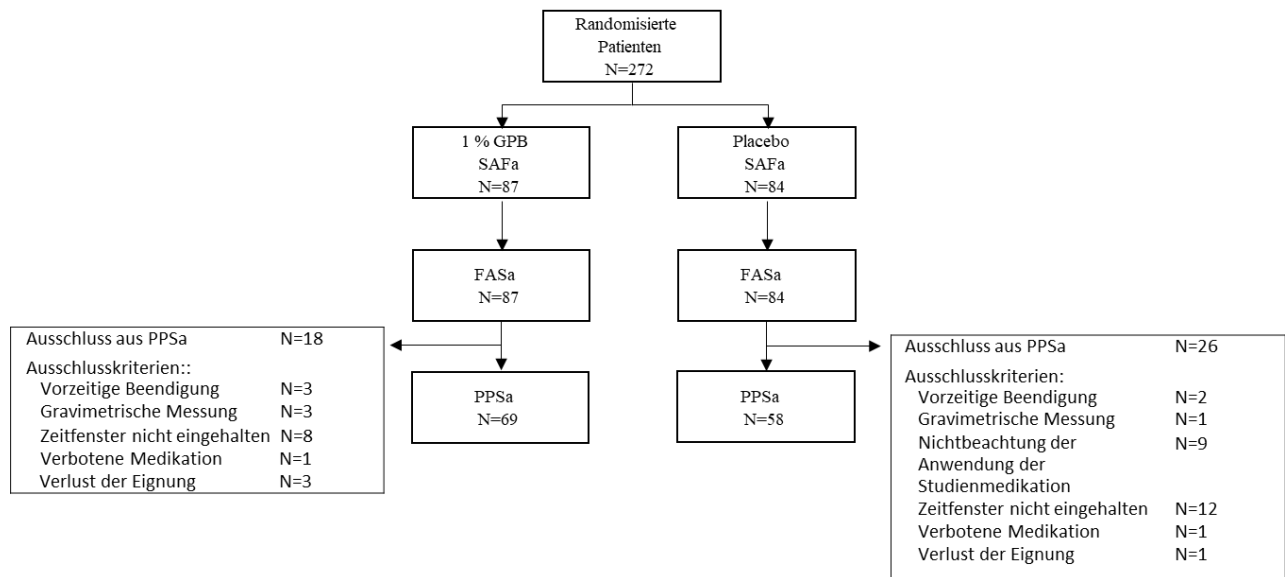
Die Phase 1b Studie Hyp-02/2015 wird im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv dargestellt. Sie war eine RCT mit drei Behandlungsgruppen (0,5 % GPB, 1 % GPB und 2 % GPB) mit einer Therapiedauer von zwei Wochen und einwöchiger Follow-Up-Phase. Die Fachinformation von Glycopyrronium sieht eine vierwöchige Behandlung vor Beginn der Erhaltungstherapie vor. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Studie supportiv dargestellt (41).

#### ***Studienpopulationen***

An der Phase 1b Studie nahmen insgesamt 30 Patienten teil. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die zulassungsrelevante Behandlungsgruppe mit 1 % GPB dargestellt. Diese war durchschnittlich 36,8 Jahre alt und zwei der acht Patienten waren weiblich. Alle acht Patienten waren weiß. Sie wogen im Median 81,15 kg und hatten eine mediane Körpergröße von 178,00 cm. Ein Patient nahm ein orales Kontrazeptivum zu Studienbeginn, weitere Begleitmedikationen wurden nicht erfasst (Tabelle 4-13) (13).

## Analysepopulationen

### Analysepopulationen der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a



#### Abbildung 2: Analysepopulationen

Abkürzungen: GPB: Glycopyrroniumbromid; FASa: Gesamtanalysepopulation; PPSa: Per Protocol Set-Population; SAFa: Sicherheitspopulation

Die verschiedenen Analysepopulationen der pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a sind in Abbildung 2 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben (29).

#### Gesamtanalysepopulation (FASa)

Die FASa umfasste alle Patienten, die randomisiert und mindestens einmal mit dem Studienmedikament behandelt wurden. Nach dem ITT-Prinzip erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen gemäß der Randomisierung (Glycopyrronium = 87 Patienten, Placebo = 84 Patienten).

#### Per Protocol Set-Population (PPSa)

Die PPSa umfasste alle Patienten der FASa ohne schwerwiegende Protokollabweichungen (Einnahme nicht erlaubter Medikamente). Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert (Glycopyrronium = 69 Patienten, Placebo = 58 Patienten). Um die größeren Protokollabweichungen zu ermitteln, die zum Ausschluss von Patienten aus der PPSa führten, wurden diese in einer verblindeten Sitzung zur Datenprüfung überprüft, die vor dem Schließen der Datenbank und der Entblindung stattfand.

Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts und ausgewählte Analysen der sekundären Endpunkte wurden mit der PPSa durchgeführt.

*Sicherheitspopulation (SAFa)*

Die SAFa umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert. Die Sicherheitspopulation entsprach der Gesamtanalysepopulation (FASa).

**Analysepopulationen der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b***Gesamtanalysepopulationen (FASb, FASnewb)*

Die FASb Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, d.h. Patienten, die aus Hyp1-18/2016, Teil 3a in die Langzeit-Studie wechselten und Patienten, die für den 3b Part neu rekrutiert wurden (Gesamtzahl Patienten in Interimsanalyse 1: N = 315 und Interimsanalyse 2: N = 100).

FASnewb umfasste alle Patienten, die für den 3b Part neu rekrutiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Interimsanalyse 1: N = 172). FASnewb war eine Subpopulation von FASb.

Für die FASnewb wurden der primäre Endpunkt und alle sekundären Endpunkte, die sich nur auf neurekruitierte Patienten bezogen, ausgewertet. Für die FASb wurden alle weiteren sekundären Endpunkte analysiert (30).

*Per Protocol Set-Populationen (PPSb, PPSnewb)*

PPSb (Interimsanalyse 1: N = 242) oder PPSnewb (Interimsanalyse 1: N = 121) umfasste alle Patienten der FASb bzw. FASnewb ohne schwerwiegende Protokollabweichungen (Einnahme nicht erlaubter Medikamente). Diese wurden während eines DRM (Data Review Meeting) vor der Interimsanalyse 1 überprüft, um größere Abweichungen zu ermitteln, die zum Ausschluss von Patienten aus der PPSb oder PPSnewb führten (30).

*Sicherheitspopulationen (SAF, SAFb)*

Die SAF umfasste alle Patienten, die in irgendeinem Teil der Studie mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten, d. h. alle Patienten aus Hyp1-18/2016, Teil 3a sowie neu rekrutierte Patienten (Interimsanalyse 1: N = 315).

Die SAFb umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments im Langzeitteil der Studie erhalten hatten, d. h. Patienten, die aus Hyp1-18/2016, Teil 3a übertraten sowie neu rekrutierte Patienten (Interimsanalyse 1: N = 315, Interimsanalyse 2: N = 100) (30).

**Analysepopulationen der Studie Hyp-02/2015***Gesamtanalysepopulation (FS)*

Die FS umfasste alle Patienten aus der Sicherheitspopulation, die mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach mindestens einer Dosis erhalten hatten (N = 30; 1 % GPB: n = 8, Placebo: n = 6; nicht zulassungsrelevant: 0,5 % GPB: n = 8, 2 % GPB: n = 8) (41).

### *Per Protocol Set-Population (PPS)*

Die PPS umfasste alle Patienten aus der FS, die die Studie ohne bedeutende Protokollabweichungen (Einnahme nicht erlaubter Medikamente), die die Verlässlichkeit der Wirksamkeitsbewertung beeinträchtigt hätten, abgeschlossen haben (N = 30; 1 % GPB: n = 8, Placebo: n = 6; nicht zulassungsrelevant: 0,5 % GPB: n = 8, 2 % GPB: n = 8) (41).

### *Sicherheitspopulation*

Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten (N = 30; 1 % GPB: n = 8, Placebo: n = 6; nicht zulassungsrelevant: 0,5 % GPB: n = 8, 2 % GPB: n = 8) (41).

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Nicht zutreffend.

## **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie und auf krankheitsspezifische Kriterien bewertet.

### ***Allgemeine Patientencharakteristika***

Die Studienpopulationen der Hyp1-18/2016, Teil 3a umfassten etwa gleich viele männliche und weibliche Patienten. Die Populationen deckten eine breite Altersspanne von 18 bis 65 Jahre ab. Die meisten Patienten kamen aus Deutschland (66,7 % bzw. 70,2 %) oder einem im Hinblick auf ihr Gesundheitssystem, Versorgungsstandards, Kultur und Ethnologie vergleichbarem anderen europäischen Land (Ungarn, Schweden, Dänemark oder Vereinigtes Königreich) (Tabelle 4-11).

### ***Krankheitsspezifische Kriterien***

Als krankheitsspezifisches Kriterium wurde vor allem der HDSS erhoben. Entsprechend der Einschlusskriterien der pivotalen Studie waren Patienten mit HDSS Grad 3 und HDSS Grad 4 eingeschlossen worden. Dies spiegelt die praxisnahe Definition der schweren primären axillären Hyperhidrose in Deutschland adäquat wider. Laut Leitlinie kann die Einstufung des Schweregrads der Erkrankung durch die HDSS erfolgen. HDSS Grad 3 und Grad 4 charakterisieren eine schwere primäre axilläre Hyperhidrose (42). In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse für die Population der Studie aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpatienten mit den Patienten in Deutschland auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                       |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | ja  | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen und des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert unter Einsatz einer computergenerierten Randomisierungsliste zugeteilt, so dass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden kann (12, 15).

Geeignete Personen wurden zentral mittels permutierter Block-Randomisierung ohne Stratifizierung in die Behandlungsarme randomisiert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 dem Glycopyrronium-Arm oder Placebo-Arm zugewiesen. Der Patientenfluss war transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildete die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigten sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten (12, 15).

Patienten waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Glycopyrronium-Creme und die Placebo-Creme im Hinblick auf Aussehen, Textur und Geruch gleich und identisch verpackt und beschriftet. Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (12, 15).

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie

dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In Tabelle 4-15 finden sich die erhobenen patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT Hyp1-18/2016, Teil 3a mit Glycopyrronium

| Studie   | Mortalität | Morbidität   |   |   |   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität  |  | Sicherheit |
|--|------------|--|---|---|---|---|--|------------|
|  |            | Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Tag 29 | Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Tag 29 | Schweißreduktion um jeweils $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ und $\geq 90\%$ an Tag 29 (% Responder) | Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) |            |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ja         | ja <sup>b</sup>  | ja  | ja  | ja  | ja  | ja   | ja         |
| a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Kategorie Sicherheit erfasst.<br>b: Primärer Wirksamkeitsendpunkt<br>c: UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht erhoben.<br>Abkürzungen: BL: Baseline; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis<br>Quelle: (15) |            |  |   |   |   |   |  |            |

In der Zulassungsstudie wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Im Folgenden werden die Operationalisierungen, die Verzerrungspotenziale und die Ergebnisse der Haupt- und Subgruppenauswertungen für jeden patientenrelevanten Endpunkt dargestellt.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten



Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Die Darstellung der Ergebnisse ist wie folgt aufgebaut:

### **Hauptanalysen**

Die Hauptanalysen für die wertragenden Endpunkte der pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a werden für die Analysepopulationen tabellarisch dargestellt.

### **Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen**

Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu unterstützen, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Im Folgenden werden für die wertragenden, patientenrelevanten Endpunkte die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse dargestellt.

#### **4.3.1.3.1.1 Studienendpunkt und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität – RCT**

Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben und die Ergebnisse finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.4.

#### **4.3.1.3.1.2 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität – RCT**

Für das Krankheitsgeschehen unmittelbar patientenrelevant und klinisch relevant sind Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen und zum Gesundheitszustand.

##### **4.3.1.3.1.2.1 Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen**

In Tabelle 4-16 wird die Operationalisierung der Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen beschrieben, dazu zählen „absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“ (primärer Endpunkt), „prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, „Schweißreduktion um  $\geq 50$  % an Tag 29“, „Schweißreduktion um  $\geq 75$  % an Tag 29“, „Schweißreduktion um  $\geq 90$  % an Tag 29“. In Tabelle 4-17 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-18 bis Tabelle 4-22 werden die Ergebnisse der Endpunkte für die FASa zusammengefasst. In Tabelle 4-23 finden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den primären Studienendpunkte der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a „absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“ für das PPSa und zwei verschiedene Szenarien zum Umgang mit fehlenden Werten.

Tabelle 4-16: Operationalisierung für Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen

| Studie                | Operationalisierung   |
|-----------------------|---|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | <b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b><br>Der G-BA hat das übermäßige Schwitzen der Patientin bzw. des Patienten als |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p>patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (23).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Das Ausmaß des Schwitzens wurde zur Objektivierbarkeit mittels eines standardisierten Schweißtests gravimetrisch quantifiziert. Alle Messungen wurden von geschulten Studienteammitgliedern bei Raumtemperatur und einer Luftfeuchtigkeit durchgeführt, die dem normalen örtlichen Klima entsprachen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich vor jeder Messung mindestens 30 Minuten lang an den Raum akklimatisiert haben. Die Schweißproduktion wurde mit einem standardisierten Filterpapier gemessen. Vor der Messung wurden die Achselhaare auf eine maximale Länge von etwa 1 cm gekürzt und die Achselhöhlen mit saugfähigen Papiertüchern getrocknet. Das Filterpapier wurde für genau fünf Minuten auf die Achselhöhle gelegt (Messungen in beiden Achseln) und mit einer subaxillären Andruckrolle fixiert. Nach fünf Minuten wurde das Papier entfernt und in einem dicht verschlossenen Glasfläschchen für den Versand an das Zentrallabor aufbewahrt. Im Zentrallabor wurde das Filterpapier vor und nach der gravimetrischen Messung gewogen, um die produzierte Schweißmenge zu bestimmen. Die Auswertung erfolgte für alle aus Deutschland eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zentral in einem Labor in Hamburg. Die Methodik ist validiert worden (43, 44).</p> <p>Da die Schweißproduktion in jeder Achselhöhle gemessen wurde, ist die Gesamtschweißproduktion pro Patient durch die Summe der Schweißproduktion in der rechten und linken Achselhöhle definiert. Alle Analysen basierten auf der Gesamtschweißproduktion.</p> <p>Die Erhebung erfolgte bei der 2. Screening-Visite, bei Baseline (Visite 3a) und an Tag 29 (Visite 5a) (15).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Wenn die Gesamtschweißproduktion an Tag 1 nicht vorhanden war oder auf nicht vorhanden gesetzt worden wurde, wurde stattdessen der beim Screening ermittelte Wert der Gesamtschweißproduktion als Baselinewert beim primären Endpunkt verwendet.</p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden jedoch zwei Sensitivitätsanalysen mit Imputation durchgeführt (s.u.).</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Tag 29 (primärer Endpunkt) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Differenz in LSM, 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI</li> </ul> </li> <li>• Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Tag 29 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden der Behandlungseffekt, gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI</li> </ul> </li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 50</math> % an Tag 29 (% Responder) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz, jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert</li> </ul> </li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 75</math> % an Tag 29 (% Responder) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz, jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert</li> </ul> </li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 90</math> % an Tag 29 (% Responder) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz, jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Hauptanalysen erfolgten in der vollständigen Analysepopulation (FASa). Die FASa umfasst</p> |

| Studie                | Operationalisierung   |
|-----------------------|---|
|                       | <p>alle Patienten, die in Hyp1-18/2016, Teil 3a randomisiert wurden und nach der Randomisierung mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen entsprechend ihrer Randomisierung.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde die PPSa für eine Sensitivitätsanalyse verwendet. Zudem wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen fehlende Werte der Gesamtschweißproduktion an Tag 29 imputiert wurden. In einem Szenario wurden die fehlenden Werte in der Placebo-Gruppe gruppenübergreifend durch die maximale Veränderung gegenüber Baseline ersetzt. Die fehlenden Werte in der 1 %-GPB-Gruppe wurden durch 0,0001 Gramm ersetzt. Im anderen Szenario wurden alle fehlenden Werte unabhängig von der Randomisierung durch den Wert 0,0001 Gramm ersetzt.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Subgruppen für alle Endpunkte der Hauptanalysen: Alter, Geschlecht, Länder, Krankheitsschwere (s. Kapitel 4.3.1.3.2)</p> |
| Hyp1-18/2016, Teil 3b | <p>Die Operationalisierung entsprach bis auf die Erhebungszeitpunkte der von Hyp1-18/2016, Teil 3a.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Woche 12 (primärer Endpunkt, nur für neu rekrutierte Patienten FASbneu)</li> <li>• Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Woche 4 und Woche 12 (nur für neu rekrutierte Patienten FASbneu)</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 50</math> % in Woche 4 und Woche 12 (% Responder)</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 75</math> % in Woche 4 und Woche 12 (% Responder)</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 90</math> % in Woche 4 und Woche 12 (% Responder)</li> </ul>   |
| Hyp-02/2015           | <p>Die Operationalisierung entsprach bis auf die Erhebungszeitpunkte der von Hyp1-18/2016, Teil 3a (41).</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Tag 14 mit Follow up Tag 21</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 50</math> % an Tag 14 mit Follow up Tag 21 (% Responder)</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 75</math> % an Tag 14 mit Follow up Tag 21 (% Responder)</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 90</math> % an Tag 14 mit Follow up Tag 21 (% Responder)</li> </ul>   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen in RCT mit Glycopyrronium

| Studie                | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen lag in der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-17).

### Hauptanalysen

Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, logarithmische Werte, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analysepopulation | GP |             |    |   | Placebo |             |    |   | GP vs. Placebo                           |                      |
|-------------------|----|-------------|----|---|---------|-------------|----|---|--|----------------------|
|                   | N  | MW BL (SD)  | N  | MW Tag 29 (SD) LSM (SE) [95 %-KI]             | N       | MW BL (SD)  | N  | MW Tag 29 (SD) LSM (SE) [95 %-KI]             | Differenz in LSM (SE) [95 %-KI] p-Wert   | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa              | 87 | 5,31 (1,20) | 77 | 3,88 (1,92)<br>-1,56 (0,19)<br>[-1,94; -1,18] | 84      | 5,32 (0,92) | 78 | 4,57 (1,69)<br>-0,75 (0,19)<br>[-1,13; -0,37] | -0,81 (0,28)<br>[-1,35; -0,27]<br>0,0038 | -0,50 [-0,82; -0,18] |

Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least square means; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler  
Quellen: (12, 31)

In der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante absolute Veränderung der absoluten Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29 um -0,81 in LSM (SE: 0,28; p = 0,0038) von Glycopyrronium gegenüber Placebo, mit einem Hedges' g von -0,50. Dabei lag das 95 %-KI [-0,82; -0,18] fast vollständig jenseits des inferenzstatistischen Schwellenwertes von -0,20 (33), so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                    |    |  | Placebo |                    |    |  | GP vs. Placebo                       |                      |
|--------------------|----|--------------------|----|--|---------|--------------------|----|--|--------------------------------------|----------------------|
|                    | N  | Median BL (Q1; Q3) | N  | Mediane Veränderung (%) zu BL (Q1; Q3) | N       | Median BL (Q1; Q3) | N  | Mediane Veränderung (%) zu BL (Q1; Q3) | Behandlungseffekt * [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa               | 87 | 5,43 (4,81; 6,12)  | 77 | -64,63 (-91,34; -39,45)                | 84      | 5,53 (4,73; 5,96)  | 78 | -34,32 (-65,89; 23,79)                 | -30,3 [-46,9; -14,2] < 0,0001        | -0,38 [-0,70; -0,07] |

\* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall. Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.  
Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.  
Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil  
Quellen: (12, 31)

In der Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29 mit einem Behandlungseffekt von -30,3 % ( $p < 0,0001$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo, mit einem Hedges' g von -0,38. Der positive Effekt zugunsten von Glycopyrronium bestätigt das Ergebnis des primären Endpunktes (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Schweißreduktion um  $\geq 50$  % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa               | 87 | 50 (57,5)                    | 84      | 29 (34,5)                    | 0,60 [0,42; 0,85] | 0,40 [0,22; 0,74] | -0,23 [-0,39; -0,08] | 0,0032 |

Responder waren definiert durch eine Schweißreduktion von  $\geq 50$  %,  $\geq 75$  % und  $\geq 90$  % im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.  
Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko  
Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer Schweißreduktion um  $\geq 50$  % an Tag 29 mit einem RR von 0,60 ( $p = 0,0032$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,42;

0,85] unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,90 (33), so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-20).

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Schweißreduktion um  $\geq 75$  % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa               | 87 | 28 (32,2)                    | 84      | 14 (16,7)                    | 0,49 [0,28; 0,87] | 0,39 [0,18; 0,82] | -0,17 [-0,30; -0,04] | 0,0114 |

Responder waren definiert durch eine Schweißreduktion von  $\geq 50$  %,  $\geq 75$  % und  $\geq 90$  % im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer Schweißreduktion um  $\geq 75$  % an Tag 29 mit einem RR von 0,49 ( $p = 0,0114$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,28; 0,87] unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,90 (33), so dass auch dieser Effekt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Schweißreduktion um  $\geq 90$  % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa               | 87 | 20 (23,0)                    | 84      | 8 (9,5)                      | 0,38 [0,17; 0,87] | 0,35 [0,15; 0,83] | -0,15 [-0,26; -0,03] | 0,0124 |

Responder waren definiert durch eine Schweißreduktion von  $\geq 50$  %,  $\geq 75$  % und  $\geq 90$  % im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer Schweißreduktion um  $\geq 90$  % an Tag 29 mit einem RR von 0,38 ( $p = 0,0124$ ). Die Wahrscheinlichkeit eine Schweißreduktion



von  $\geq 90\%$  zu erreichen war damit in der Glycopyrronium-Gruppe um 62 % höher als in der Placebo-Gruppe. Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,17; 0,87] unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,90 (33), so dass dieser Effekt ebenso und konsistent einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-22).

### Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, logarithmische Werte, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population   | GP |                  |    |                                   | Placebo |                  |    |                                   | GP vs. Placebo                                     |                         |
|--|----|------------------|----|-----------------------------------|---------|------------------|----|-----------------------------------|--|-------------------------|
|  | N  | MW<br>BL<br>(SD) | N  | LSM (SE)<br>[95 %-KI]             | N       | MW<br>BL<br>(SD) | N  | LSM (SE)<br>[95 %-KI]             | Differenz in<br>LSM<br>(SE)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | Hedges' g<br>[95 %-KI]  |
| PPSa   | 69 | 5,30<br>(1,29)   | 65 | 4,07<br>(1,60)                    | 58      | 5,34<br>(0,86)   | 55 | 4,77<br>(1,55)                    | -0,86<br>(-0,26)<br>[-1,37; -0,35]<br>0,0013       | -0,62<br>[-0,99; -0,25] |
| Umgang mit fehlenden Werten, Sensitivitätsanalyse I:   |    |                  |    |                                   |         |                  |    |                                   |  |                         |
| PPSa   | 69 | 5,30<br>(1,29)   | 65 | -1,33<br>(0,21)<br>[-1,75; -0,91] | 58      | 5,34<br>(0,86)   | 55 | -0,86<br>(0,23)<br>[-1,31; -0,41] | -0,47<br>(0,30)<br>[-1,06; 0,12]<br>0,1189         | -0,27<br>[-0,62; 0,08]  |
| Umgang mit fehlenden Werten, Sensitivitätsanalyse II:  |    |                  |    |                                   |         |                  |    |                                   |  |                         |
| PPSa   | 69 | 5,30<br>(1,29)   | 65 | -1,33<br>(0,18)<br>[-1,68; -0,97] | 58      | 5,34<br>(0,86)   | 55 | -0,49<br>(0,19)<br>[-0,87; -0,10] | -0,84<br>(0,25)<br>[-1,33; -0,35]<br>0,0009        | -0,59<br>[-0,94; -0,23] |
| Sensitivitätsanalyse I: Fehlende Werte für die Veränderung gegenüber Baseline wurden in der Placebo-Gruppe durch die größte beobachtete Veränderung und durch 0 in der Glycopyrronium-Gruppe ersetzt.<br>Sensitivitätsanalyse II: Fehlende Werte für die Veränderung gegenüber Baseline wurden in beiden Behandlungsgruppen mit 0 ersetzt.<br>Abkürzungen: BL: Baseline; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least square means; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; PPSa: Per Protocol-Set Population, Teil 3a; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler<br>Quellen: (12, 31) |    |                  |    |                                   |         |                  |    |                                   |  |                         |

Die Sensitivitätsanalysen auf Basis der PPSa bestätigen die Ergebnisse der primären Analysen. Selbst die zuungunsten von Glycopyrronium gestaltete Sensitivitätsanalyse I zeigt einen positiven Effekt von Glycopyrronium (Tabelle 4-23).

## Fazit

Für die patientenrelevanten Endpunkte zu übermäßigem Schwitzen zeigten sich durchweg statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zum Vorteil von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo. Diese positiven Effekte von Glycopyrronium wurden in den Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die absolute und prozentuale Schweißproduktion konnte bis Tag 29 statistisch signifikant verringert werden und alle Responderanalysen waren bis einschließlich einer Schweißreduktion um mehr als 90 % statistisch signifikant. Die inferenzstatistischen Analysen begründen für Endpunkte zu übermäßigem Schwitzen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo (33).

In der Langzeit-Studie Teil 3b zeigten die Ergebnisse zur Schweißreduktion nach 12 Wochen weiterhin vorteilhafte statistisch signifikante ( $p < 0,0001$ ) Ergebnisse. Der Anteil der Responder mit einer Schweißreduktion um  $\geq 50$  %,  $\geq 75$  % und  $\geq 90$  % lag nach 12 Wochen bei 63,4 %, 41,9 % und 23,3 % (siehe Anhang 4-G).

Auch in der randomisierten Phase 1b Studie verringerte sich die Schweißproduktion in der Glycopyrronium-Gruppe um 61,3 % von Baseline bis Tag 21 und um 26,9 % in der Placebo-Gruppe (siehe Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der beiden supportiven Studien unterstützen die Ergebnisse der pivotalen Studie Teil 3a.

### 4.3.1.3.1.2 Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

In Tabelle 4-24 wird die Operationalisierung der Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) beschrieben. Dazu zählen „HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte an Tag 29“, „absolute Veränderung in HDSS von Baseline bis Tag 29“, „absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 15“. In Tabelle 4-25 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-26 die Rücklaufquoten dargestellt und in Tabelle 4-27 bis Tabelle 4-29 werden die Ergebnisse der Endpunkte für die FASa zusammengefasst. In Tabelle 4-30 sind die Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte an Tag 29“ mit der PPSa zu finden.

Tabelle 4-24: Operationalisierung für Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

| Studie                | Operationalisierung   |
|-----------------------|---|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Der G-BA hat den Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (23).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Der HDSS-Fragebogen stellt eine krankheitsspezifische, patientenberichtete Symptomskala dar zur Erfassung des Schweregrades der primären axillären Hyperhidrose. Dieser wurde anhand des Ausmaßes der durch übermäßiges Schwitzen bedingten Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten bewertet. Die Patienten wählten die Aussage aus, die ihre Erfahrung mit dem Schwitzen in dem angegebenen Bereich am besten wiedergab. Die Erfassung erfolgte</p> |

| Studie  | Operationalisierung  |  |  |                |                  |   |   |   |   |   |   |  |   |
|---|--|--|--|----------------|------------------|---|---|---|---|---|---|--|---|
|   | <p data-bbox="370 280 1401 376">mittels einer numerischen Skala (NRS) von 1 (milde Hyperhidrose), 2 (moderate Hyperhidrose), 3 oder 4 (schwere Hyperhidrose) zur Ermittlung des Gesundheitszustandes (45, 46).</p> <table border="1" data-bbox="370 385 1366 797"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="370 385 1366 430"><b>Frage:</b> “Wie würden Sie den Schweregrad Ihrer Hyperhidrose einschätzen?”</th> </tr> <tr> <th data-bbox="370 439 1214 483"><b>Antwort</b></th> <th data-bbox="1220 439 1366 483"><b>Punktzahl</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="370 492 1214 560">Mein Schwitzen fällt nie auf und beeinträchtigt mich nie in meinen Alltagsaktivitäten</td> <td data-bbox="1220 492 1366 560">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 568 1214 636">Mein Schwitzen ist erträglich, beeinträchtigt mich aber manchmal in meinen Alltagsaktivitäten</td> <td data-bbox="1220 568 1366 636">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 645 1214 712">Mein Schwitzen ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt mich häufig in meinen Alltagsaktivitäten</td> <td data-bbox="1220 645 1366 712">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 721 1214 788">Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinträchtigt mich immer in meinen Alltagsaktivitäten</td> <td data-bbox="1220 721 1366 788">4</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="370 806 1401 940">Die Validität und Reliabilität der HDSS wurden nachgewiesen (47). Es wurde festgestellt, dass starke bis moderate Korrelationen mit dem Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HHIQ), dem Dermatology Life Quality Index (DLQI) und der gravimetrischen Schweißproduktion bestehen (48).</p> <p data-bbox="370 949 1401 1084">Vor dem Hintergrund, dass an der Studie Patienten mit einem HDSS-Score von 3 oder 4 zu Studienbeginn teilnahmen, wurde eine Verbesserung des HDSS um <math>\geq 2</math> Punkte als klinisch relevant angesehen, da sie einer Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung von schwer zu mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) entsprach.</p> <p data-bbox="370 1093 1401 1160">Die Erhebung erfolgte bei der 2. Screening-Visite, bei Baseline (Visite 3a) und an den Tagen 15 und 29 (Visiten 4a und 5a).</p> <p data-bbox="370 1169 708 1202"><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p data-bbox="370 1211 861 1245">Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p data-bbox="370 1254 545 1288"><b>Hauptanalysen</b></p> <ul data-bbox="418 1296 1359 1722" style="list-style-type: none"> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis Tag 29 (% Responder) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert</li> </ul> </li> <li>• Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 29 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden der Behandlungseffekt, gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI</li> </ul> </li> <li>• Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 15 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden der Behandlungseffekt, gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI.</li> </ul> </li> </ul> <p data-bbox="370 1731 1401 1899">Die Hauptanalysen erfolgten in der vollständigen Analysepopulation (FASa). Die FASa umfasste alle Patienten, die in Teil 3a randomisiert wurden und nach der Randomisierung mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen wie randomisiert (29).</p> <p data-bbox="370 1908 861 1942"><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <ul data-bbox="418 1951 1289 1984" style="list-style-type: none"> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis Tag 29 (% Responder)</li> </ul> | <b>Frage:</b> “Wie würden Sie den Schweregrad Ihrer Hyperhidrose einschätzen?” |  | <b>Antwort</b> | <b>Punktzahl</b> | Mein Schwitzen fällt nie auf und beeinträchtigt mich nie in meinen Alltagsaktivitäten | 1 | Mein Schwitzen ist erträglich, beeinträchtigt mich aber manchmal in meinen Alltagsaktivitäten | 2 | Mein Schwitzen ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt mich häufig in meinen Alltagsaktivitäten | 3 | Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinträchtigt mich immer in meinen Alltagsaktivitäten | 4 |
| <b>Frage:</b> “Wie würden Sie den Schweregrad Ihrer Hyperhidrose einschätzen?”                  |  |  |  |                |                  |   |   |   |   |   |   |  |   |
| <b>Antwort</b>  | <b>Punktzahl</b>   |  |  |                |                  |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Mein Schwitzen fällt nie auf und beeinträchtigt mich nie in meinen Alltagsaktivitäten           | 1  |  |  |                |                  |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Mein Schwitzen ist erträglich, beeinträchtigt mich aber manchmal in meinen Alltagsaktivitäten   | 2  |  |  |                |                  |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Mein Schwitzen ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt mich häufig in meinen Alltagsaktivitäten | 3  |  |  |                |                  |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinträchtigt mich immer in meinen Alltagsaktivitäten      | 4  |  |  |                |                  |   |   |   |   |   |   |  |   |

| Studie                | Operationalisierung   |
|-----------------------|---|
|                       | <p>Die Sensitivitätsanalyse erfolgte in der Per Protocol-Set Population (PPSa), die alle Patienten der FASa ohne wesentliche Protokollabweichung (Einnahme nicht erlaubter Medikamente) umfasste. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgt wie tatsächlich behandelt.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Subgruppen für den Endpunkt HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis Tag 29 (% Responder): Alter, Geschlecht, Länder, Krankheitsschwere.</p>   |
| Hyp1-18/2016, Teil 3b | <p>Die Operationalisierung entsprach bis auf die Erhebungszeitpunkte der der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a (15).</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis zu Woche 12 (% Responder)</li> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis zu Woche 28 (% Responder)</li> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 52, 72 (% Responder)</li> <li>• Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis zu den Wochen 4, 8, 12, 28, 52, 72 (15)</li> </ul> |
| Hyp-02/2015           | <p>Die Operationalisierung entsprach bis auf die Erhebungszeitpunkte (Tage -1, 2, 3, 4, 5, 6, vor Dosisgabe an Tag 8, 14 und Follow-up Tag 21) der der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a (41).</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis Tag 14 (Follow-up Tag 21) (% Responder)</li> <li>• Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 14 (Follow-up Tag 21) (41)</li> </ul>   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) in RCT mit Glycopyrronium

| Studie                | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verbindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | niedrig                               | ja                         | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels HDSS lag in der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für HDSS

| Visite          | Studientag    | FASa                  |         |               |         |                   |         |
|-----------------|---------------|-----------------------|---------|---------------|---------|-------------------|---------|
|                 |               | Pat. mit Rücklauf (n) |         | Pat. FASa (n) |         | Rücklaufquote (%) |         |
|                 |               | GP                    | Placebo | GP            | Placebo | GP                | Placebo |
| V2a (Screening) | (-4) bis (-7) | 86                    | 84      | 87            | 84      | 99                | 100     |
| V3a (Baseline)  | 1             | 86                    | 84      | 87            | 84      | 99                | 100     |
| V4a             | 15            | 87                    | 81      | 87            | 84      | 100               | 96      |
| V5a             | 29            | 86                    | 82      | 87            | 84      | 99                | 98      |
|                 |               | PPSa                  |         |               |         |                   |         |
|                 |               | Pat. mit Rücklauf (n) |         | Pat. PPSa (n) |         | Rücklaufquote (%) |         |
|                 |               | GP                    | Placebo | GP            | Placebo | GP                | Placebo |
| V2a (Screening) | (-4) bis (-7) | 69                    | 58      | 69            | 58      | 100               | 100     |
| V3a (Baseline)  | 1             | 69                    | 58      | 69            | 58      | 100               | 100     |
| V4a             | 15            | 69                    | 57      | 69            | 58      | 100               | 98      |
| V5a             | 29            | 69                    | 57      | 69            | 58      | 100               | 98      |

Abkürzungen: FASa: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; Pat.: Patienten; PPSa: Per Protocol-Set Population, Teil 3a; V: Visite  
Quelle: (12)

Die Rücklaufquoten lagen zu jedem Zeitpunkt bei über 90 % (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                     | p-Wert |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]        |        |
| FASa               | 87 | 20 (23,0)                    | 84      | 10 (11,9)                    | 0,52 [0,26; 1,03] | 0,44 [0,19; 1,03] | -0,11 [-0,23; 0,00] | 0,0542 |

| Analyse-<br>population   | GP |                                       | Placebo |                                       | GP vs. Placebo  |                 |                 |        |
|--|----|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
|  | N  | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | N       | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI] | OR<br>[95 %-KI] | RD<br>[95 %-KI] | p-Wert |
| <p>Responder waren definiert durch eine Verbesserung der HDSS um <math>\geq</math> Punkte im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wird "Responder" auf "Nein" gesetzt.</p> <p>Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |    |                                       |         |                                       |                 |                 |                 |        |

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei der HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte an Tag 29 mit einem RR von 0,52 ( $p = 0,0542$ ) (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-<br>population  | GP |                               |    |   | Placebo |                               |    |   | GP vs. Placebo                                 |                         |
|---|----|-------------------------------|----|---|---------|-------------------------------|----|---|--|-------------------------|
|   | N  | Median<br>BL<br>(Min;<br>Max) | N  | Mediane<br>Verände-<br>rung zu<br>BL<br>(Min;<br>Max) | N       | Median<br>BL<br>(Min;<br>Max) | N  | Mediane<br>Verände-<br>rung zu<br>BL<br>(Min;<br>Max) | Behandlungs-<br>effekt*<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | Hedges' g<br>[95 %-KI]  |
| FASa  | 86 | 3,00<br>(2,00;<br>4,00)       | 83 | 0,00<br>(-3,00;<br>1,00)                              | 84      | 4,00<br>(3,00;<br>4,00)       | 80 | 0,00<br>(-3,00;<br>1,00)                              | 0,00<br>[0,0; 0,0]<br>0,0138                   | -0,37<br>[-0,68; -0,06] |
| <p>* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.</p> <p>Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.</p> <p>Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten;</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |    |                               |    |   |         |                               |    |   |  |                         |

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 29 ( $p = 0,0138$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo, mit einem Hedges' g von -0,37. Da das 95 %-KI des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches liegt (33), kann von diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                      |    |                                      | Placebo |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|--------------------|----|----------------------|----|--------------------------------------|---------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                    | N  | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N       | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa               | 86 | 3,0 (2; 4)           | 85 | -1,0 (-3; 0)                         | 83      | 4,0 (3; 4)           | 79 | 0,0 (-3; 1)                          | -1,0 [-1,0; 0,0] 0,0020             | -0,47 [-0,78; -0,16] |

\* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.  
Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.  
Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.  
Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten;  
Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 15 mit einem Behandlungseffekt von -1,0 ( $p = 0,0138$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo und einem Hedges' g von -0,47. Da das 95 %-KI des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches liegt (33), kann von diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden (Tabelle 4-29).

### Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| PPSa               | 69 | 19 (27,5)                    | 58      | 7 (12,1)                     | 0,39 [0,17; 0,90] | 0,29 [0,10; 0,85] | -0,17 [-0,30; -0,04] | 0,0174 |

Responder waren definiert durch eine Verbesserung der HDSS um  $\geq 2$  Punkte im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wird "Responder" auf "Nein" gesetzt.  
Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; PPSa: Per Protocol-Set Population, Teil 3a; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko  
Quellen: (12, 31)

Die Sensitivitätsanalyse stützte die vorteilhaften Ergebnisse für Glycopyrronium aus der Primäranalyse des Endpunkts. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei der HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte an Tag 29 mit einem RR von 0,39 ( $p = 0,0174$ ). Da die 95 %-KI der Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches liegen (33), kann von diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden (Tabelle 4-30).

### **Fazit**

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand mittels HDSS zeigten sich statistisch signifikante Effekte in der Veränderung der HDSS zum Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Die Responderanalyse zeigte einen deutlichen numerischen Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Die Sensitivitätsanalyse (% Responder) stützte diese positiven Ergebnisse.

In der Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b zeigten die Ergebnisse der Responder-Analysen der HDSS für eine Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte nach 12 und nach 28 Wochen statistisch signifikante ( $p < 0,0001$ ) Ergebnisse. Der Anteil der Responder lag in der FASb nach 12 Wochen bei 33,0 % und nach 28 Wochen bei 39,4 %. Die absolute Veränderung der HDSS war bis Woche 52 statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) mit einer medianen Verbesserung um 1,5 Punkte (95 %-KI: -2,0; -1,0). Sensitivitätsanalysen unterstützten die Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Auch in der randomisierten Phase 1b Studie Hyp-02/2015 zeigten sich Vorteile von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Die durchschnittliche Verbesserung nach 21 Tagen lag in der 1 % GPB-Gruppe bei -1,38 Punkten, in der Placebo-Gruppe bei -0,33 Punkten. Der Anteil der Responder lag an Tag 21 in der Glycopyrronium-Gruppe bei 50,0 %. Aus der Placebo-Gruppe erreichte kein Patient eine Verbesserung von mindestens 2 Punkten (siehe Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der supportiven Studien unterstützen die Ergebnisse der pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.

Aussagen zum Zusatznutzen von Glycopyrronium im vorliegenden Anwendungsgebiet lassen sich von den Effekten auf den HDSS nicht ableiten.

### **Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität**

Insgesamt zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität durchweg statistisch signifikante positive Effekte von Glycopyrronium auf patientenrelevante Endpunkte, die aufgrund der Effektstärken einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen begründen.



### 4.3.1.3.1.3 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### 4.3.1.3.1.3.1 Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) Index

In Tabelle 4-31 wird die Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) Index beschrieben. Dazu zählten die Endpunkte „absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“, „absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15“, „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte an Tag 29“, „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 29“, „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte an Tag 15“, „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 15“. In Tabelle 4-32 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-33 finden sich die Rücklaufquoten. In Tabelle 4-34 bis Tabelle 4-39 werden die Ergebnisse der Endpunkte für die FASa zusammengefasst. In Tabelle 4-40 sind die Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“ mit dem PPSa zu finden.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL)

| Studie   | Operationalisierung   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
|--|---|--|---|---|--------------------------------------|------------------------------------|--|---|--------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Der G-BA hat Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels HidroQoL als patientenrelevant eingestuft (23).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p><b>Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) Index</b></p> <p>Der HidroQoL ist ein Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Erwachsenen mit Hyperhidrose. Die Patientinnen und Patienten beantworten 18 Items anhand einer 3-Punkte-Likert-Skala (nein = 0; ein wenig = 1; sehr = 2). Die Items lassen sich den zwei Domänen Aktivitäten des täglichen Lebens (sechs Items) und psychosoziales Leben (12 Items) zuordnen und beziehen sich auf die letzten sieben Tage.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domäne 1: Aktivitäten des täglichen Lebens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Meine Kleiderwahl ist beeinträchtigt</td> </tr> <tr> <td>2. Meine körperlichen Aktivitäten sind beeinträchtigt</td> </tr> <tr> <td>3. Meine Hobbys sind davon betroffen</td> </tr> <tr> <td>4. Meine Arbeit ist beeinträchtigt</td> </tr> <tr> <td>5. Ich mache mir Sorgen über die zusätzlichen Aktivitäten, die mit meinem Zustand verbunden sind (z.B. sich mehrmals am Tag umziehen oder duschen)</td> </tr> <tr> <td>6. Mein Urlaub ist beeinträchtigt (z.B. Planung, Aktivitäten)</td> </tr> <tr> <th>Domäne 2: Psychosoziales Leben</th> </tr> <tr> <td>7. Ich bin nervös</td> </tr> <tr> <td>8. Ich fühle mich beschämt</td> </tr> <tr> <td>9. Ich bin frustriert</td> </tr> </tbody> </table> | Domäne 1: Aktivitäten des täglichen Lebens | 1. Meine Kleiderwahl ist beeinträchtigt | 2. Meine körperlichen Aktivitäten sind beeinträchtigt | 3. Meine Hobbys sind davon betroffen | 4. Meine Arbeit ist beeinträchtigt | 5. Ich mache mir Sorgen über die zusätzlichen Aktivitäten, die mit meinem Zustand verbunden sind (z.B. sich mehrmals am Tag umziehen oder duschen) | 6. Mein Urlaub ist beeinträchtigt (z.B. Planung, Aktivitäten) | Domäne 2: Psychosoziales Leben | 7. Ich bin nervös | 8. Ich fühle mich beschämt | 9. Ich bin frustriert |
| Domäne 1: Aktivitäten des täglichen Lebens   |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 1. Meine Kleiderwahl ist beeinträchtigt  |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 2. Meine körperlichen Aktivitäten sind beeinträchtigt  |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 3. Meine Hobbys sind davon betroffen   |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 4. Meine Arbeit ist beeinträchtigt   |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 5. Ich mache mir Sorgen über die zusätzlichen Aktivitäten, die mit meinem Zustand verbunden sind (z.B. sich mehrmals am Tag umziehen oder duschen) |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 6. Mein Urlaub ist beeinträchtigt (z.B. Planung, Aktivitäten)  |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| Domäne 2: Psychosoziales Leben   |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 7. Ich bin nervös  |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 8. Ich fühle mich beschämt   |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |
| 9. Ich bin frustriert  |   |  |   |   |                                      |                                    |  |   |                                |                   |                            |                       |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>10. Es ist mir unangenehm, Zuneigung körperlich auszudrücken (z. B. durch Umarmungen)</p> <p>11. Ich denke ans Schwitzen</p> <p>12. Ich mache mir Sorgen um meine zukünftige Gesundheit</p> <p>13. Ich mache mir Sorgen über die Reaktionen der Leute</p> <p>14. Ich mache mir Sorgen, dass ich Schweißflecken hinterlasse</p> <p>15. Ich vermeide es, neue Leute zu treffen</p> <p>16. Ich vermeide es, in der Öffentlichkeit zu sprechen (z. B. bei Präsentationen)</p> <p>17. Mein Aussehen ist beeinträchtigt</p> <p>18. Mein Sexualleben ist beeinträchtigt</p>   |
|        | <p>Der HidroQoL-Gesamtscore (Skala 0-36) und die Domänen-Scores ergeben sich aus der Summe der Einzelitems. Höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität. Für den HidroQoL wurde eine ausreichend gute Inhaltsvalidität, interne Konsistenz, Reliabilität, Konstruktvalidität sowie Veränderungssensitivität beschrieben. Die Validierungsstudie wies nach, dass er mit dem DLQI korreliert (<math>r_s = 0,6</math>, <math>p &lt; 0,01</math>) und eine hohe Zuverlässigkeit aufweist (interne Konsistenz, Cronbachs Alpha: Gesamtskala = 0,9; Test-Retest-Zuverlässigkeit, Intraklassen-Korrelation = 0,9) (6). Die HidroQoL-Scores waren sensitiv in Bezug auf Veränderungen in der Krankheitsschwere der Patienten (Veränderung des Scores von Baseline bis zur Nachuntersuchung nach 15-35 Tagen, Cohen's Effektgröße = 0,47). In der Studie von Gabes <i>et al.</i> (2020) erfolgte eine weitere Validierung für Patienten mit primärer axillärer Hyperhidrose. Die interne Konsistenz und die Test-Retest-Reliabilität erwiesen sich als gut (Cronbachs <math>\alpha</math>: 0,81-0,90; ICCs: 0,89-0,93). Für die Gesamtskala wurde für den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (MCID) ein Wert von 4 ermittelt (32).</p> <p>Die Erhebung erfolgte jeweils bei der 2. Screening-Visite, bei Baseline (Visite 3a) und an den Tagen 15 und 29 (Visiten 4a und 5a) (15).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis Tag 29 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden der Behandlungseffekt, 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI</li> </ul> </li> <li>• Responder-Analyse: HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 6</math> Punkte an Tag 29<br/>[Dieses <i>post hoc</i> definierte Responsekriterium entspricht einer Verbesserung um 20 % der Skalenspannweite. Ein Responsekriterium von genau 15 % entspräche einer Differenz von 5,4 Punkten, die patientenindividuell nicht darstellbar ist.] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz, jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert</li> </ul> </li> <li>• Responder-Analyse: HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte an Tag 29 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz, jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert</li> </ul> </li> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis Tag 15 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden der Behandlungseffekt, gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall und p-Wert sowie</li> </ul> </li> </ul> |

| Studie                | Operationalisierung  |
|-----------------------|--|
|                       | <p>Hedges' g mit 95 %-KI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder-Analyse: HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 6</math> Punkte an Tag 15 [siehe oben] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz, jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert</li> </ul> </li> <li>• Responder-Analyse: HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte an Tag 15 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dargestellt werden die Risikoreduktion, Odds Ratio und Risikodifferenz, jeweils mit 95 %-KI sowie der p-Wert.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Hauptanalysen erfolgten in der vollständigen Analysepopulation (FASa). Die FASa umfasst alle Patienten, die in Teil 3a randomisiert wurden und nach der Randomisierung mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen entsprechend der Randomisierung (15).</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Die Sensitivitätsanalyse erfolgte für den Endpunkt Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis Tag 29 und wurde mit der PPSa, die alle Patienten der FASa ohne wesentliche Protokollabweichung (Einnahme nicht erlaubter Medikamente) umfasste, durchgeführt. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgt wie tatsächlich behandelt.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Subgruppen für alle Endpunkte der Hauptanalysen: Alter, Geschlecht, Länder, Krankheitsschwere.</p> |
| Hyp1-18/2016, Teil 3b | <p>Die Operationalisierung entsprach bis auf die Erhebungszeitpunkte der der Teil 3a (15).</p> <p><b>Hauptanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis Woche 12</li> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis zu den Wochen 4, 8, 28, 52, 72 (15)</li> </ul>  |
| Hyp-02/2015           | <p>Die Operationalisierung entsprach auf die Erhebungszeitpunkte (Tag -1, 8, 14, 21) der der Teil 3a (41).</p> <p><b>Hauptanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis Tag 14 (Follow up Tag 21) (41).</li> </ul>   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Hyperhidrosis Quality of Life (HidroQoL) Index in RCT mit Glycopyrronium

| Studie                | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels HidroQoL lag in der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für HidroQoL in Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Visite          | Studientag    | FASa                  |         |               |         |                   |         |
|-----------------|---------------|-----------------------|---------|---------------|---------|-------------------|---------|
|                 |               | Pat. mit Rücklauf (n) |         | Pat. FASa (n) |         | Rücklaufquote (%) |         |
|                 |               | GP                    | Placebo | GP            | Placebo | GP                | Placebo |
| V2a (Screening) | (-4) bis (-7) | 87                    | 82      | 87            | 84      | 100               | 98      |
| V3a (Baseline)  | 1             | 87                    | 82      | 87            | 84      | 100               | 98      |
| V4a             | 15            | 87                    | 82      | 87            | 84      | 100               | 98      |
| V5a             | 29            | 86                    | 84      | 87            | 84      | 99                | 100     |
|                 |               | PPSa                  |         |               |         |                   |         |
|                 |               | Pat. mit Rücklauf (n) |         | Pat. PPSa (n) |         | Rücklaufquote (%) |         |
|                 |               | GP                    | Placebo | GP            | Placebo | GP                | Placebo |
| V2a (Screening) | (-4) bis (-7) | 69                    | 57      | 69            | 58      | 100               | 98      |
| V3a (Baseline)  | 1             | 69                    | 57      | 69            | 58      | 100               | 98      |
| V4a             | 15            | 69                    | 58      | 69            | 58      | 100               | 100     |
| V5a             | 29            | 69                    | 58      | 69            | 58      | 100               | 100     |

Abkürzungen: FASa: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; Pat: Patienten; PPSa: Per Protocol-Set Population, Teil 3a; V: Visite  
Quelle: (12)

Die Rücklaufquoten lagen zu jedem Zeitpunkt über 90 % (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                      |    |                                      | Placebo |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|--------------------|----|----------------------|----|--------------------------------------|---------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                    | N  | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N       | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa               | 87 | 29,0 (10; 36)        | 84 | -6,0 (-36; 6)                        | 84      | 30,0 (11; 36)        | 79 | -1,0 (-35; 4)                        | -5,0 [-6,0; -2,0] < 0,0001          | -0,60 [-0,91; -0,28] |

\* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.  
Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.  
Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.  
Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten;  
Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29 mit einem Behandlungseffekt von -5,0 ( $p < 0,0001$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo und einem Hedges' g von -0,60. Dabei lag das 95 %-KI [-0,91; -0,28] vollständig jenseits des Schwellenwerts -0,2 (33), so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                      |    |                                      | Placebo |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|--------------------|----|----------------------|----|--------------------------------------|---------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                    | N  | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N       | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa               | 87 | 29,0 (10; 36)        | 85 | -5,0 (-34; 4)                        | 84      | 30,0 (11; 36)        | 79 | -1,0 (-36; 5)                        | -4,0 [-6,0; -1,0] 0,0003            | -0,65 [-0,97; -0,34] |

\* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.  
Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.  
Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.  
Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall;

| Analyse-<br>population                          | GP |                               |   |   | Placebo |                               |   |   | GP vs. Placebo                                 |                        |
|---|----|-------------------------------|---|---|---------|-------------------------------|---|---|--|------------------------|
|   | N  | Median<br>BL<br>(Min;<br>Max) | N | Mediane<br>Verände-<br>rung zu<br>BL<br>(Min;<br>Max) | N       | Median<br>BL<br>(Min;<br>Max) | N | Mediane<br>Verände-<br>rung zu<br>BL<br>(Min;<br>Max) | Behandlungs-<br>effekt*<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | Hedges' g<br>[95 %-KI] |
| Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten |    |                               |   |   |         |                               |   |   |  |                        |
| Quellen: (12, 31)                               |    |                               |   |   |         |                               |   |   |  |                        |

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15 mit einem Behandlungseffekt von -4,0 ( $p = 0,0003$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo und einem Hedges' g von -0,65. Dabei lag das 95 %-KI [-0,97; -0,34] vollständig jenseits des Schwellenwerts -0,3 (33), so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-<br>population   | GP |                                       | Placebo |                                       | GP vs. Placebo       |                      |                         |          |
|--|----|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------|
|  | N  | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | N       | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI]      | OR<br>[95 %-KI]      | RD<br>[95 %-KI]         | p-Wert   |
| FASa   | 87 | 45<br>(51,7)                          | 84      | 15<br>(17,9)                          | 0,35<br>[0,21; 0,56] | 0,18<br>[0,09; 0,39] | -0,35<br>[-0,48; -0,22] | < 0,0001 |
| Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von $\geq 6$ Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wird "Responder" auf "Nein" gesetzt. |    |                                       |         |                                       |                      |                      |                         |          |
| Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko  |    |                                       |         |                                       |                      |                      |                         |          |
| Quellen: (12, 31)  |    |                                       |         |                                       |                      |                      |                         |          |

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte an Tag 29 mit einem RR von 0,35 ( $p < 0,0001$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,21; 0,56] unterhalb des Schwellenwerts 0,75 (33), das Risiko beider zu vergleichender Gruppen beträgt  $> 5\%$ , so dass dieser Effekt einen erheblichen Zusatznutzen von GP begründet (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |          |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert   |
| FASa               | 87 | 52 (59,8)                    | 84      | 22 (26,2)                    | 0,44 [0,30; 0,65] | 0,25 [0,13; 0,48] | -0,34 [-0,49; -0,20] | < 0,0001 |

Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wird "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 29 mit einem RR von 0,44 ( $p < 0,0001$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,30; 0,65] unterhalb des Schwellenwerts 0,75 (33), das Risiko beider zu vergleichender Gruppen beträgt  $> 5$  %, so dass dieser Effekt einen erheblichen Zusatznutzen von GP begründet (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa               | 87 | 42 (48,3)                    | 84      | 16 (19,0)                    | 0,42 [0,26; 0,68] | 0,30 [0,15; 0,59] | -0,28 [-0,43; -0,14] | 0,0001 |

Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von  $\geq 6$  Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wird "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte an Tag 15 mit einem RR von 0,42 ( $p = 0,0001$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,26; 0,68] unterhalb des Schwellenwerts 0,75 (33), das Risiko beider zu vergleichender Gruppen beträgt  $> 5$  %, so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa               | 87 | 46 (52,9)                    | 84      | 20 (23,8)                    | 0,47 [0,31; 0,72] | 0,31 [0,16; 0,60] | -0,28 [-0,43; -0,14] | 0,0003 |

Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wird "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 15 mit einem RR von 0,47 ( $p = 0,0003$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,31; 0,72] unterhalb des Schwellenwerts 0,75 (33), das Risiko beider zu vergleichender Gruppen beträgt  $> 5$  %, so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-39).

### Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                      |    |                                      | Placebo |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                       |                        |
|--------------------|----|----------------------|----|--------------------------------------|---------|----------------------|----|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
|                    | N  | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N       | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungs-effekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]    |
| PPSa               | 69 | 29,0 (10; 36)        | 69 | -6,0 (-36; 6)                        | 56      | 29,0 (14; 36)        | 56 | -1,0 (-35; 4)                        | -5,0 [-6,0; -1,0] 0,0045             | -0,56 [-0,92; -0,20**] |

\* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.

\*\* gerundet: -0,203

Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.

Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.

Abkürzungen: BL: Baseline; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten; PPSa: Per Protocol-Set Population, Teil 3a

Quellen: (12, 31)



Die Sensitivitätsanalyse der PPSa zeigte eine statistisch signifikante absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29 mit einem Behandlungseffekt von -5,0 ( $p = 0,0045$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo und einem Hedges'  $g$  von -0,56. Dabei lag das 95 %-KI [-0,92; -0,20] (gerundet: -0,203) vollständig jenseits des Schwellenwerts -0,2 (33), so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-40).

### **Fazit**

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels HidroQoL zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante, starke Effekte von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo, die von der Sensitivitätsanalyse bestätigt wurden. Die inferenzstatistischen Ergebnisse aller Responderanalysen, sowohl bei einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte als auch um  $\geq 6$  Punkte, begründen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber Placebo für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels HidroQoL.

In der Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b zeigten die Ergebnisse der Responder-Analysen des HidroQoL für eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte nach 12 und nach 28 Wochen weiterhin vorteilhafte statistisch signifikante ( $p < 0,0001$ ) Ergebnisse. Der Anteil der Responder lag in der FASb nach 12 und 28 Wochen bei je 85,4 %. Die Analysen zur absoluten Veränderung in HidroQoL zeigten bis Woche 52 statistisch signifikante ( $p < 0,0001$ ) Ergebnisse mit einer medianen Verbesserung von -18,0 Punkten (95 %-KI: -20,0; -15,0). Sensitivitätsanalysen stützen die Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Auch in der Studie Hyp-02/2015 zeigten sich Vorteile von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Die durchschnittliche Verbesserung nach 21 Tagen lag in der Glycopyrronium-Gruppe bei -8,5 Punkten, in der Placebo-Gruppe bei -5,5 Punkten (siehe Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der supportiven Studien unterstützen die Ergebnisse der pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.

#### **4.3.1.3.1.3.2 Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

In Tabelle 4-41 wird die Operationalisierung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) beschrieben. Dazu zählen die Endpunkte „absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29“, „absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15“, „DLQI-Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 29“, „DLQI-Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 15“. In Tabelle 4-42 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-43 die Rücklaufquote dargestellt und in Tabelle 4-44 bis Tabelle 4-47 die Ergebnisse der Endpunkte für die FASa zusammengefasst.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI)

| Studie   | Operationalisierung  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
|--|--|---|--|---|--|---|---|--|---|---|---|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | <p data-bbox="371 371 1399 405"><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p data-bbox="371 416 1399 483">Der G-BA hat Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels DLQI als patientenrelevant eingestuft.</p> <p data-bbox="371 495 1399 528"><b>Erhebung</b></p> <p data-bbox="371 539 1399 573"><b>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</b></p> <p data-bbox="371 584 1399 875">Der DLQI stellt im Bereich der Hauterkrankung ein etabliertes, patientenberichtetes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen dar. Der DLQI besteht aus 10 Items, die den folgenden 6 Subskalen zugeordnet werden: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die Items werden auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet (0: gar nicht, 1: etwas, 2: stark, 3: sehr stark). Der DLQI-Gesamtscore kann Werte von 0-30 annehmen, wobei ein höherer Wert einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität entspricht. Ein Gesamtscore im DLQI von 0 oder 1 entspricht keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität.</p> <table border="1" data-bbox="371 887 1399 1682"> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 887 1399 931">1. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche gejuckt, geschmerzt oder gebrannt?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 931 1399 1010">2. Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder unsicher gefühlt?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1010 1399 1088">3. Wie sehr hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche beim Einkaufen oder bei der Pflege von Haus und Garten beeinträchtigt?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1088 1399 1144">4. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche die Kleidung beeinflusst, die Sie tragen?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1144 1399 1223">5. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche soziale oder Freizeitaktivitäten beeinträchtigt?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1223 1399 1301">6. Inwieweit hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche Schwierigkeiten bereitet, Sport zu treiben?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1301 1399 1424">7. Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche daran gehindert, zu arbeiten oder zu lernen? Wenn "Nein", wie sehr hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche bei der Arbeit oder beim Lernen behindert?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1424 1399 1503">8. Inwieweit hat Ihre Haut in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner oder einem Ihrer engen Freunde oder Verwandten verursacht?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1503 1399 1559">9. Inwieweit hat Ihre Haut in der letzten Woche sexuelle Probleme verursacht?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1559 1399 1682">10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z. B. weil sie Ihre Wohnung verschmutzt hat oder weil sie viel Zeit in Anspruch genommen hat?</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="371 1693 1399 1760">Die Erhebung beider Endpunkte erfolgte jeweils bei Baseline (Visite 3a) und an den Tagen 15 und 29 (Visiten 4a und 5a) (15).</p> <p data-bbox="371 1771 1399 1805"><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p data-bbox="371 1816 1399 1850">Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p data-bbox="371 1861 1399 1895"><b>Hauptanalysen</b></p> <ul data-bbox="419 1906 1399 1973" style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung in DLQI von BL bis Tag 29</li> <li>• Responder-Analyse: DLQI-Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte an Tag 29</li> </ul> <p data-bbox="467 1984 1399 2018">[Dieses <i>post hoc</i> definierte Responsekriterium entspricht einer Verbesserung um</p> | 1. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche gejuckt, geschmerzt oder gebrannt? | 2. Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder unsicher gefühlt? | 3. Wie sehr hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche beim Einkaufen oder bei der Pflege von Haus und Garten beeinträchtigt? | 4. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche die Kleidung beeinflusst, die Sie tragen? | 5. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche soziale oder Freizeitaktivitäten beeinträchtigt? | 6. Inwieweit hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche Schwierigkeiten bereitet, Sport zu treiben? | 7. Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche daran gehindert, zu arbeiten oder zu lernen? Wenn "Nein", wie sehr hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche bei der Arbeit oder beim Lernen behindert? | 8. Inwieweit hat Ihre Haut in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner oder einem Ihrer engen Freunde oder Verwandten verursacht? | 9. Inwieweit hat Ihre Haut in der letzten Woche sexuelle Probleme verursacht? | 10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z. B. weil sie Ihre Wohnung verschmutzt hat oder weil sie viel Zeit in Anspruch genommen hat? |
| 1. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche gejuckt, geschmerzt oder gebrannt?  |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 2. Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder unsicher gefühlt?   |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 3. Wie sehr hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche beim Einkaufen oder bei der Pflege von Haus und Garten beeinträchtigt?  |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 4. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche die Kleidung beeinflusst, die Sie tragen?   |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 5. Wie sehr hat Ihre Haut in der letzten Woche soziale oder Freizeitaktivitäten beeinträchtigt?  |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 6. Inwieweit hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche Schwierigkeiten bereitet, Sport zu treiben?  |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 7. Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche daran gehindert, zu arbeiten oder zu lernen? Wenn "Nein", wie sehr hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche bei der Arbeit oder beim Lernen behindert? |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 8. Inwieweit hat Ihre Haut in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner oder einem Ihrer engen Freunde oder Verwandten verursacht?  |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 9. Inwieweit hat Ihre Haut in der letzten Woche sexuelle Probleme verursacht?  |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |
| 10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z. B. weil sie Ihre Wohnung verschmutzt hat oder weil sie viel Zeit in Anspruch genommen hat?                    |  |   |  |   |  |   |   |  |   |   |   |

| Studie                | Operationalisierung  |
|-----------------------|--|
|                       | <p>16,7 % der Skalenspannweite. Ein Responsekriterium von genau 15 % entspräche einer Differenz von 4,5 Punkten, die patientenindividuell nicht darstellbar ist.]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung in DLQI von BL bis Tag 15</li> <li>• Responder-Analyse: DLQI-Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte an Tag 15 [siehe oben]</li> </ul> <p>Die Hauptanalysen erfolgten in der vollständigen Analysepopulation (FASa). Diese umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und nach der Randomisierung mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip erfolgt die Zuordnung der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen wie randomisiert erfolgen.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b><br/>Nicht zutreffend</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b><br/>Subgruppen für alle Endpunkte der Hauptanalysen: Alter, Geschlecht, Länder, Krankheitsschwere.</p> |
| Hyp1-18/2016, Teil 3b | <p>Die Operationalisierung entsprach bis auf die Erhebungszeitpunkte der der Teil 3a (15).</p> <p><b>Hauptanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung in DLQI von BL bis zu den Wochen 4, 8, 12, 28, 52, 72 (15)</li> </ul>   |
| Hyp-02/2015           | <p>Die Operationalisierung entsprach bis auf die Erhebungszeitpunkte (Tag -1, 8, 14, Follow up Tag 21) der der Teil 3a (41).</p> <p><b>Hauptanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung in DLQI von BL bis Tag 14 (Follow up Tag 21) (41)</li> </ul>  |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI) in RCT mit Glycopyrronium

| Studie                | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels DLQI lag in der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für DLQI in Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Visite          | Studientag    | FASa                  |         |               |         |                   |         |
|-----------------|---------------|-----------------------|---------|---------------|---------|-------------------|---------|
|                 |               | Pat. mit Rücklauf (n) |         | Pat. FASa (n) |         | Rücklaufquote (%) |         |
|                 |               | GP                    | Placebo | GP            | Placebo | GP                | Placebo |
| V2a (Screening) | (-4) bis (-7) | 87                    | 84      | 87            | 84      | 100               | 100     |
| V3a (Baseline)  | 1             | 87                    | 83      | 87            | 84      | 100               | 99      |
| V4a             | 15            | 87                    | 82      | 87            | 84      | 100               | 98      |
| V5a             | 29            | 86                    | 82      | 87            | 84      | 99                | 98      |
|                 |               | PPSa                  |         |               |         |                   |         |
|                 |               | Pat. mit Rücklauf (n) |         | Pat. PPSa (n) |         | Rücklaufquote (%) |         |
|                 |               | GP                    | Placebo | GP            | Placebo | GP                | Placebo |
| V2a (Screening) | (-4) bis (-7) | 69                    | 58      | 69            | 58      | 100               | 100     |
| V3a (Baseline)  | 1             | 69                    | 58      | 69            | 58      | 100               | 100     |
| V4a             | 15            | 69                    | 58      | 69            | 58      | 100               | 100     |
| V5a             | 29            | 69                    | 57      | 69            | 58      | 100               | 98      |

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; Pat: Patienten; PPSa: Per Protocol-Set Population, Teil 3a; V: Visite  
Quelle: (12)

Die Rücklaufquote lag zu jedem Zeitpunkt über 90 % (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analysepopulation | GP |                      |    |                                      | Placebo |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|-------------------|----|----------------------|----|--------------------------------------|---------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                   | N  | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N       | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa              | 87 | 14,0 (0; 30)         | 84 | -5,0 (-22; 4)                        | 83      | 15,0 (0; 28)         | 79 | -3,0 (-17; 7)                        | -2,0 [-4,0; -1,0] 0,0034            | -0,44 [-0,75; -0,13] |

\* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.  
Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.  
Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.

| Analysepopulation  | GP |                      |   |                                      | Placebo |                      |   |                                      | GP vs. Placebo                      |                     |
|--|----|----------------------|---|--------------------------------------|---------|----------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|  | N  | Median BL (Min; Max) | N | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N       | Median BL (Min; Max) | N | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] |
| Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten |    |                      |   |                                      |         |                      |   |                                      |                                     |                     |
| Quellen: (12, 31)  |    |                      |   |                                      |         |                      |   |                                      |                                     |                     |

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29 mit einem Behandlungseffekt von -2,0 ( $p = 0,0034$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo und einem Hedges' g von -0,44. Dabei lag das 95 %-KI [-0,75; -0,13] nicht jenseits des inferenzstatistischen Schwellenwertes von -0,20 (33), so dass dieser Effekt keinen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analysepopulation  | GP |                      |    |                                      | Placebo |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|--|----|----------------------|----|--------------------------------------|---------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|  | N  | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N       | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa   | 87 | 14,0 (0; 30)         | 85 | -5,0 (-20; 8)                        | 83      | 15,0 (0; 28)         | 79 | -2,0 (-17; 10)                       | -3,0 [-5,0; -1,0] 0,0016            | -0,52 [-0,83; -0,21] |
| * Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.   |    |                      |    |                                      |         |                      |    |                                      |                                     |                      |
| Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30. |    |                      |    |                                      |         |                      |    |                                      |                                     |                      |
| Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.   |    |                      |    |                                      |         |                      |    |                                      |                                     |                      |
| Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten   |    |                      |    |                                      |         |                      |    |                                      |                                     |                      |
| Quellen: (12, 31)  |    |                      |    |                                      |         |                      |    |                                      |                                     |                      |

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich eine statistisch signifikante absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15 mit einem Behandlungseffekt von -3,0 ( $p = 0,0016$ ) von Glycopyrronium gegenüber Placebo und einem Hedges' g von -0,52. Dabei lag das 95 %-KI [-0,83; -0,21] vollständig jenseits des inferenzstatistischen Schwellenwertes von -0,20 (33), so dass dieser Effekt einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa               | 87 | 47 (54,0)                    | 84      | 30 (35,7)                    | 0,66 [0,47; 0,92] | 0,47 [0,26; 0,87] | -0,19 [-0,35; -0,04] | 0,0129 |

Mit DLQI bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von  $\geq 5$  Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer DLQI-Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 29 mit einem RR von 0,66 ( $p = 0,0129$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,47; 0,92] unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes von 1,00 (33), so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Glycopyrronium begründet (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Analyse-population | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa               | 87 | 45 (51,7)                    | 84      | 21 (25,0)                    | 0,49 [0,32; 0,75] | 0,34 [0,18; 0,64] | -0,26 [-0,41; -0,12] | 0,0005 |

Mit DLQI bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von  $\geq 5$  Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Glycopyrronium gegenüber Placebo bei dem Erreichen einer DLQI-Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 15 mit einem RR von 0,49 ( $p = 0,0005$ ). Dabei lag die obere Grenze des 95 %-KI [0,32; 0,75] unterhalb des inferenzstatistischen Schwellenwertes von 0,90 (33), so dass dieser Effekt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Glycopyrronium

begründet. Eine Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte entspricht einer MID von genau 15 % der Skalenspannweite des DLQI (Tabelle 4-47).

### Fazit

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels DLQI zeigten sich ausnahmslos statistisch signifikante, positive Effekte von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse für den Endpunkt “Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15“ und die Responderanalyse bei einer Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte (15 % Skalenspannweite) an Tag 29 begründen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, die Responderanalyse bei einer Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte (15 % Skalenspannweite) an Tag 15 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Glycopyrronium gegenüber Placebo. Insgesamt ergibt sich damit für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels DLQI ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

In der Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b zeigten die Ergebnisse zur absoluten Veränderung in DLQI bis Woche 28 statistisch signifikante ( $p < 0,0001$ ) Ergebnisse mit einer medianen Verbesserung von -8,0 Punkten (95 %-KI: -9,0; -7,0) (siehe Anhang 4-G).

Auch in der Studie Hyp-02/2015 zeigten sich Vorteile von 1 % GPB gegenüber Placebo. Die durchschnittliche Verbesserung nach 14 Tagen lag in der 1 % GPB-Gruppe bei -12,0 Punkten, in der Placebo-Gruppe bei -7,0 (siehe Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der supportiven Studien bestätigen die Ergebnisse der pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a.

### Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt zeigen sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität durchweg statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zum Vorteil von Glycopyrronium, die in der Gesamtbetrachtung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Placebo begründen.

#### 4.3.1.3.1.4 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit – RCT

Wesentliche Bestandteile der Sicherheitsanalyse waren die Beobachtung und Dokumentation der Art und Häufigkeit von UE, SUE und Abbrüchen wegen UE. Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (25). In Tabelle 4-48 wird die Operationalisierung dieser Endpunkte beschrieben, in Tabelle 4-49 das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-50 bis Tabelle 4-55 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Verträglichkeit – RCT mit Glycopyrronium

| Studie                | Operationalisierung   |
|-----------------------|---|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | Die Sicherheitspopulation (SAFa) setzte sich aus allen Patienten aus Hyp1-18/2016, Teil 3a zusammen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p>wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert.</p> <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Die Patientenrelevanz der Verträglichkeit ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (25).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Zeitpunkt der informierten Einverständniserklärung des Patienten bis zum Studienende. Bei Patienten, die an der offenen Langzeit-Studie teilnahmen, wurden diese weiter beobachtet (15).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten (29).</p> <p><b>Generelle Verträglichkeit</b></p> <p><b>Dokumentation</b></p> <p>Die Dokumentation erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.1) unter Verwendung der Systemorganklasse [SOC] und des Preferred Terms [PT].</p> <p>Ein UE konnte jegliches nachteilige und unbeabsichtigte, temporär mit der Anwendung eines Arzneimittels oder einer Studienmedikation assoziierte Anzeichen (einschließlich eines anomalen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit sein, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Der Schweregrad eines UE wurde vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: leicht; mittelschwer; schwer. Fehlten Angaben zum Schweregrad eines UE, wurde dieses als schwer klassifiziert.</p> <p>Ein möglicher kausaler Zusammenhang des UE mit der Studienmedikation wurde vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: sicher – wahrscheinlich – möglich – unwahrscheinlich – kein Zusammenhang. Ein UE stand mit Studienmedikation in kausalem Zusammenhang, wenn es in zeitlich angemessenem Abstand nach der Verabreichung der Studienmedikation auftrat und nicht auf eine andere, zeitgleiche Erkrankung oder sonstige Medikationen zurückgeführt werden konnte.</p> <p>Die Dokumentation der UE erfolgte ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Studienende bei jeder klinischen Bewertung und musste vom Prüfarzt innerhalb von 24 Stunden auf der entsprechenden Seite des eCRF dokumentiert (Beschreibung des Symptoms, Datum und Uhrzeit des Beginns, Datum und Uhrzeit des Endes, Schwere, ergriffene Maßnahmen, Ergebnis, möglicher Zusammenhang mit den Studienmedikamenten). Der Prüfarzt musste den Verlauf einer UE bis zur Auflösung oder Stabilisierung verfolgen, auch über das Studienende hinaus.</p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich,</li> <li>• lebensbedrohlich,</li> <li>• einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>• medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Eine vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (SUSAR) war ein schwerwiegendes UE, das unerwartet auftrat oder dessen Entwicklung ungewöhnlich war (unerwartetes Problem) und das während der Studie beobachtet wurde und für das ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestehen konnte.</p> <p>Alle UE, die die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen konnten und alle SUE, die während der Studie auftraten, mussten unverzüglich per Telefon oder E-Mail innerhalb von</p> |



| Studie | Operationalisierung  |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
|--------|--|------|--------------|---|-------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|---|--------------------|---|-----------------|---|--------------------------|---|---------------------|---|---|---|--------------|
|        | <p>24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses durch den Prüfarzt an den Sponsor oder den Medizinischen Monitor gemeldet werden.</p> <p>Für das unverzügliche Berichten der SUE waren mindestens die folgenden Informationen anzugeben:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontaktdaten des berichtenden Prüfarztes,</li> <li>2. Identifizierbarer Patient,</li> <li>3. Vermutetes Medikament,</li> <li>4. Beschreibung des Ereignisses,</li> <li>5. Identifizierbare Berichtsquelle.</li> </ol> <p>Alle SUE, die mit der Studienmedikation in einem möglichen kausalen Zusammenhang standen, mussten vom Prüfarzt bis zur Auflösung, Stabilisierung oder dem Tod verfolgt werden, auch über das Studienende hinaus. Lag ein Ereignis ohne voraussichtliches Ende vor wie z. B. Metastasen und wurde dieses als stabil oder chronisch eingestuft, konnte der Patient als genesen oder genesen mit Spätfolgen eingestuft werden.</p> <p>SUSAR mussten so schnell wie möglich an die Behörden berichtet werden, aber auf keinen Fall später als sieben Tage nachdem der Sponsor Kenntnis erlangt hat und dann spätestens innerhalb weiterer acht Tage. Der Sponsor musste alle anderen Prüfarzte davon in Kenntnis setzen (29).</p> <p><b>Spezifische Verträglichkeit</b></p> <p>Die <b>lokale Verträglichkeit</b> wurde zu Baseline, an Tag 15 und Tag 29 mittels Hautreaktionsscore wie folgt erhoben:</p> <table border="1" data-bbox="370 987 1385 1489"> <thead> <tr> <th data-bbox="370 987 502 1032">Wert</th> <th data-bbox="502 987 1385 1032">Hautreaktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="370 1032 502 1077">0</td> <td data-bbox="502 1032 1385 1077">Keine Anzeichen einer Reizung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1077 502 1122">1</td> <td data-bbox="502 1077 1385 1122">Minimales Erythem, kaum wahrnehmbar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1122 502 1167">2</td> <td data-bbox="502 1122 1385 1167">Deutliches Erythem, leicht sichtbar; minimales Ödem oder minimale Reaktion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1167 502 1211">3</td> <td data-bbox="502 1167 1385 1211">Erythem und Papeln</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1211 502 1256">4</td> <td data-bbox="502 1211 1385 1256">Deutliche Ödeme</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1256 502 1301">5</td> <td data-bbox="502 1256 1385 1301">Erythem, Ödem und Papeln</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1301 502 1346">6</td> <td data-bbox="502 1301 1385 1346">Vesikuläre Eruption</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1346 502 1391">7</td> <td data-bbox="502 1346 1385 1391">Starke Reaktion, die sich über die Teststelle hinaus ausbreitet</td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1391 502 1435">8</td> <td data-bbox="502 1391 1385 1435">Follikulitis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jegliche Reaktion wurde als UE dokumentiert. Die Hautreaktionswerte für die rechte und linke Seite wurden für jeden Behandlungsarm und jeden Besuch tabellarisch erfasst (29).</p> <p>Überdies wurde eine <b>neurologische Untersuchung</b> mittels Fragebogen zur Erfassung möglicher anticholinergereffekte (einschließlich trockener Mund, trockene Augen, verschwommenes Sehen, rote Augen, Verstopfung, Miktionsstörungen, Schläfrigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten) auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine Anzeichen, 1 = niedrige Intensität, 2 = mittlere Intensität, 3 = hohe Intensität) beim Screening, bei Baseline (Tag 1a), an Tag 15 und Tag 29 durchgeführt (29).</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Die Verträglichkeit mit Odds Ratio (OR), relativem Risiko (RR) und Risikoreduktion (RD) mit den zugehörigen 95 %-KI-Werten und p-Werten wurden dargestellt (29, 31).</p> | Wert | Hautreaktion | 0 | Keine Anzeichen einer Reizung | 1 | Minimales Erythem, kaum wahrnehmbar | 2 | Deutliches Erythem, leicht sichtbar; minimales Ödem oder minimale Reaktion | 3 | Erythem und Papeln | 4 | Deutliche Ödeme | 5 | Erythem, Ödem und Papeln | 6 | Vesikuläre Eruption | 7 | Starke Reaktion, die sich über die Teststelle hinaus ausbreitet | 8 | Follikulitis |
| Wert   | Hautreaktion   |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 0      | Keine Anzeichen einer Reizung  |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 1      | Minimales Erythem, kaum wahrnehmbar  |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 2      | Deutliches Erythem, leicht sichtbar; minimales Ödem oder minimale Reaktion   |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 3      | Erythem und Papeln   |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 4      | Deutliche Ödeme  |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 5      | Erythem, Ödem und Papeln   |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 6      | Vesikuläre Eruption  |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 7      | Starke Reaktion, die sich über die Teststelle hinaus ausbreitet  |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |
| 8      | Follikulitis   |      |              |   |                               |   |                                     |   |  |   |                    |   |                 |   |                          |   |                     |   |   |   |              |

| Studie                | Operationalisierung  |
|-----------------------|--|
| Hyp1-18/2016, Teil 3b | Die Operationalisierung entsprach der der Hyp1-18/2016, Teil 3a.<br><b>Hauptanalyse:</b><br>Bis Woche 12; von Woche 13 bis Woche 72 und Nachbeobachtung von Woche 72 bis Woche 76.                           |
| Hyp-02/2015           | <b>Hauptanalysen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von behandlungsbedingten UE (solche, die nach Behandlungsbeginn beobachtet wurden)</li> <li>• Neurologische Untersuchung.</li> </ul> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit lag in der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-49).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### 4.3.1.3.1.4.1 Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Endpunkt<br>SAFa | GP |                                       | Placebo |                                       | GP vs. Placebo  |                 |                 |        |
|------------------|----|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
|                  | N  | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | N       | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI] | OR<br>[95 %-KI] | RD<br>[95 %-KI] | p-Wert |
| Todesfälle       | 87 | 0                                     | 84      | 0                                     | n.a.            | n.a.            | n.a.            | n.a.   |

Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SFAa: Sicherheitspopulation, Hyp1-18/2016, Teil 3a  
Quellen: (12, 31)

Die Mortalität (Todesfälle) wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben. In der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a traten keine Todesfälle auf (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit Todesfolge sowie UE nach Schweregrad“ in Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Endpunkt,<br>SAFa                  | GP |                                       | Placebo |                                       | GP vs. Placebo       |                      |                        |        |
|------------------------------------|----|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|--------|
|                                    | N  | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | N       | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI]      | OR<br>[95 %-KI]      | RD<br>[95 %-KI]        | p-Wert |
| UE                                 | 87 | 50<br>(57,5)                          | 84      | 42<br>(50,0)                          | 0,87<br>[0,66; 1,15] | 0,74<br>[0,40; 1,35] | -0,07<br>[-0,22; 0,07] | 0,3287 |
| SUE                                | 87 | 1<br>(1,1)                            | 84      | 0<br>(0)                              | 0,00<br>[n.a.]       | 0,00<br>[n.a.]       | -0,01<br>[-0,03; 0,01] | 0,3258 |
| Therapieabbruch<br>aufgrund von UE | 87 | 0<br>(0)                              | 84      | 0<br>(0)                              | n.a.                 | n.a.                 | n.a.                   | n.a.   |
| UE mit<br>Todesfolge               | 87 | 0<br>(0)                              | 84      | 0<br>(0)                              | n.a.                 | n.a.                 | n.a.                   | n.a.   |
| UE nach Schweregrad                |    |                                       |         |                                       |                      |                      |                        |        |
| leicht                             | 87 | 39<br>(44,8)                          | 84      | 35<br>(41,7)                          | 0,93<br>[0,66; 1,31] | 0,88<br>[0,48; 1,61] | -0,03<br>[-0,18; 0,12] | 0,6775 |

| Endpunkt, SAFa | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo     |                    |                     |        |
|----------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------|
|                | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]       | OR [95 %-KI]       | RD [95 %-KI]        | p-Wert |
| moderat        | 87 | 17 (19,5)                    | 84      | 16 (19,0)                    | 0,97 [0,53; 1,80]  | 0,97 [0,45; 2,07]  | -0,00 [-0,12; 0,11] | 0,9352 |
| schwer         | 87 | 2 (2,3)                      | 84      | 5 (6,0)                      | 2,59 [0,52; 12,98] | 2,69 [0,51; 14,26] | 0,04 [-0,02; 0,10]  | 0,2294 |

Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n.a.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAFa: Sicherheitspopulation, Hyp1-18/2016, Teil 3a; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis  
Quellen: (12, 31)

In der Hyp1-18/2016, Teil 3a zeigten sich insgesamt bei 50 Patienten (57,5 %) der Glycopyrronium-Gruppe und bei 42 Patienten (50,0 %) der Placebo-Gruppe UE. Das RR lag bei 0,87 und die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. SUE traten bei einem Patienten der Glycopyrronium-Gruppe auf, in der Placebo-Gruppe kam es zu keinen SUE. In der Studie gab es keine Therapieabbrüche und folglich kamen keine Therapieabbrüche aufgrund von UE oder UE mit Todesfolge vor. Die meisten UE waren leichte UE. Diese kamen bei 39 Patienten (44,8 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und bei 35 Patienten (41,7 %) in der Placebo-Gruppe vor. Das RR lag bei 0,93 und ist nicht statistisch signifikant. Moderate UE kamen bei 17 Patienten (19,5 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und bei 16 Patienten (19,0 %) in der Placebo-Gruppe vor. Das RR lag bei 0,97 und die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. Schwere UE waren sehr selten und traten bei zwei Patienten (2,3 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und bei fünf Patienten (6,0 %) in der Placebo-Gruppe auf. Das RR lag bei 2,59 und die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm in Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Endpunkt, SAFa                          | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|---|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|   | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 87 | 16 (18,4)                    | 84      | 5 (6,0)                      | 0,32 [0,12; 0,84] | 0,28 [0,10; 0,81] | -0,12 [-0,22; -0,03] | 0,0135 |
| Trockener Mund                          | 87 | 16 (18,4)                    | 84      | 5 (6,0)                      | 0,32 [0,12; 0,84] | 0,28 [0,10; 0,81] | -0,12 [-0,22; -0,03] | 0,0135 |

| Endpunkt, SAFa                          | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo    |                   |                     |        |
|---|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
|   | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]        | p-Wert |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 87 | 15 (17,2)                    | 84      | 19 (22,6)                    | 1,31 [0,71; 2,41] | 1,40 [0,66; 2,99] | 0,05 [-0,07; 0,17]  | 0,3798 |
| Nasopharyngitis                         | 87 | 15 (17,2)                    | 84      | 19 (22,6)                    | 1,31 [0,71; 2,41] | 1,40 [0,66; 2,99] | 0,05 [-0,07; 0,17]  | 0,3798 |
| Erkrankungen des Nervensystems          | 87 | 9 (10,3)                     | 84      | 8 (9,5)                      | 0,92 [0,37; 2,27] | 0,91 [0,33; 2,49] | -0,01 [-0,10; 0,08] | 0,8581 |
| Kopfschmerzen                           | 87 | 9 (10,3)                     | 84      | 8 (9,5)                      | 0,92 [0,37; 2,27] | 0,91 [0,33; 2,49] | -0,01 [-0,10; 0,08] | 0,8581 |

Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n.a.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAFa: Sicherheitspopulation, Hyp1-18/2016, Teil 3a  
Quellen: (12, 31)

Insgesamt zeigten sich nur wenige UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Diese waren trockener Mund (PT) bei 16 Patienten (18,4 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und 5 Patienten (6,0 %) in der Placebo-Gruppe. Das RR lag bei 0,32 und die Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p = 0,0135$ ). Bei diesem UE handelte es sich um eine im Vorfeld erwartete unerwünschte Wirkung, die im Zusammenhang mit dem Wirkstoff stand und stellte damit kein neues Sicherheitssignal dar (12). Dieses Ereignis war im Rahmen der Langzeitbehandlung rückläufig. Siehe dazu auch Anhang 4-G, Ergebnisse der Hyp1-18/2016, Teil 3b). Weitere UE waren Nasopharyngitis (PT) bei 15 Patienten (17,2 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und 19 Patienten (22,6 %) in der Placebo-Gruppe und Kopfschmerzen (PT) bei neun Patienten (10,3 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und acht Patienten (9,5 %) in der Placebo-Gruppe. Die RR lagen bei 1,31 bzw. 0,92 und die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm von Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Endpunkt, SAFa                          | GP |                               | Placebo |                               | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|---|----|-------------------------------|---------|-------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|   | N  | Patienten mit Ereignissen (%) | N       | Patienten mit Ereignissen (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 87 | 16 (18,4)                     | 84      | 5 (6,0)                       | 0,32 [0,12; 0,84] | 0,28 [0,10; 0,81] | -0,12 [-0,22; -0,03] | 0,0135 |
| Trockener Mund                          | 87 | 16 (18,4)                     | 84      | 5 (6,0)                       | 0,32 [0,12; 0,84] | 0,28 [0,10; 0,81] | -0,12 [-0,22; -0,03] | 0,0135 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 87 | 15 (17,2)                     | 84      | 19 (22,6)                     | 1,31 [0,71; 2,41] | 1,40 [0,66; 2,99] | 0,05 [-0,07; 0,17]   | 0,3798 |
| Nasopharyngitis                         | 87 | 15 (17,2)                     | 84      | 19 (22,6)                     | 1,31 [0,71; 2,41] | 1,40 [0,66; 2,99] | 0,05 [-0,07; 0,17]   | 0,3798 |

Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n.a.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAFa: Sicherheitspopulation, Hyp1-18/2016, Teil 3a  
Quellen: (12, 31)

Insgesamt zeigten sich nur zwei UE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Diese waren trockener Mund (PT) bei 16 Patienten (18,4 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und fünf Patienten (6,0 %) in der Placebo-Gruppe. Das RR lag bei 0,32 und ist statistisch signifikant ( $p = 0,0135$ ). Bei diesem UE handelte es sich um eine Wirkstoff-abhängige, zu erwartende unerwünschte Wirkung, die kein neues Sicherheitssignal darstellte (12). Dieses UE war im Rahmen der Langzeitbehandlung rückläufig. (siehe dazu auch Anhang 4-G, Ergebnisse der Hyp1-18/2016, Teil 3b). Neben Trockenem Mund (PT) trat als weitere UE Nasopharyngitis (PT) bei 15 Patienten (17,2 %) in der Glycopyrronium-Gruppe und 19 Patienten (22,6 %) in der Placebo-Gruppe auf. Das RR lag bei 1,31 und die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-53).

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) oder SUE bei mindestens 5 % der Patienten traten in der Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a nicht auf (12).

**4.3.1.3.1.4.2 Spezifische Verträglichkeit**

Tabelle 4-54: Lokale Verträglichkeit (Hautreaktionsscore) – Spezifische Verträglichkeit, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Skin Reaction Score | GP |               |              | Placebo |               |              | GP vs. Placebo                       |                          |                                      |                           |
|---------------------|----|---------------|--------------|---------|---------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                     | N  | Rechte Achsel | Linke Achsel | N       | Rechte Achsel | Linke Achsel | Rechte Achsel                        |                          | Linke Achsel                         |                           |
|                     |    | n (%)         | n (%)        |         | n (%)         | n (%)        | Differenz in Median [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]      | Differenz in Median [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]       |
| <b>Baseline</b>     |    |               |              |         |               |              |                                      |                          |                                      |                           |
| 0                   | 87 | 86 (98,9)     | 85 (97,7)    | 84      | 84 (100,0)    | 83 (98,8)    | n.a.                                 |                          |                                      |                           |
| 1                   | 87 | 1 (1,1)       | 2 (2,3)      | 84      | 0 (0)         | 1 (1,2)      |                                      |                          |                                      |                           |
| <b>Tag 15</b>       |    |               |              |         |               |              |                                      |                          |                                      |                           |
| 0                   | 85 | 81 (95,3)     | 81 (95,3)    | 82      | 79 (96,3)     | 79 (96,3)    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,9954          | 0,13<br>[-0,17;<br>0,44] | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,9359          | 0,13<br>[-0,18;<br>0,43]  |
| 1                   | 85 | 2 (2,4)       | 3 (3,5)      | 82      | 2 (2,4)       | 3 (3,7)      |                                      |                          |                                      |                           |
| 2                   | 85 | 0 (0)         | 0 (0)        | 82      | 1 (1,2)       | 0 (0)        |                                      |                          |                                      |                           |
| 3                   | 85 | 1 (1,2)       | 0 (0)        | 82      | 0 (0)         | 0 (0)        |                                      |                          |                                      |                           |
| 8                   | 85 | 1 (1,2)       | 1 (1,2)      | 82      | 0 (0)         | 0 (0)        |                                      |                          |                                      |                           |
| <b>Tag 29</b>       |    |               |              |         |               |              |                                      |                          |                                      |                           |
| 0                   | 84 | 80 (95,2)     | 80 (95,2)    | 82      | 81 (98,8)     | 80 (97,6)    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,2760          | 0,20<br>[-0,11;<br>0,50] | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,6664          | -0,04<br>[-0,34;<br>0,27] |
| 1                   | 84 | 2 (2,4)       | 3 (3,6)      | 82      | 1 (1,2)       | 0 (0)        |                                      |                          |                                      |                           |
| 2                   | 84 | 2 (2,4)       | 1 (1,2)      | 82      | 0 (0)         | 1 (1,2)      |                                      |                          |                                      |                           |
| 3                   | 84 | 0 (0)         | 0 (0)        | 82      | 0 (0)         | 1 (1,2)      |                                      |                          |                                      |                           |

| Skin Reaction Score  | GP |               |              | Placebo |               |              | GP vs. Placebo                       |                     |                                      |                     |
|--|----|---------------|--------------|---------|---------------|--------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|
|  | N  | Rechte Achsel | Linke Achsel | N       | Rechte Achsel | Linke Achsel | Rechte Achsel                        |                     | Linke Achsel                         |                     |
|  |    | n (%)         | n (%)        |         | n (%)         | n (%)        | Differenz in Median [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] | Differenz in Median [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] |
| <p>Beschreibung der Punkte: 0 = "kein Hinweis auf eine Reizung", 1 = "minimales Erythem, kaum wahrnehmbar", 2 = "deutliches Erythem, leicht sichtbar; minimales Ödem oder minimale papulöse Reaktion“, 3 = "Erythem und Papeln", 8 = "Follikulitis".</p> <p>Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammgelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.</p> <p>Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.</p> <p>Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n.a.: nicht verfügbar; SAFa: Sicherheitspopulation, Hyp1-18/2016, Teil 3a</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |    |               |              |         |               |              |                                      |                     |                                      |                     |

Der Skin Reaction Score zeigte eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit von Glycopyrronium. Im Behandlungsverlauf zeigten sich nur vereinzelt Hautreaktionen mit einem Score von 3 oder höher, die sich im Verlauf wieder zurückbildeten. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Neurologische Untersuchung – Spezifische Verträglichkeit, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Untersuchungszeitpunkt | Intensität                  | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo                      |                     |
|------------------------|-----------------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                        |                             | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] |
| Baseline               | <b>Trockener Mund</b>       |    |                              |         |                              |                                     |                     |
|                        | keine Anzeichen             | 87 | 85 (97,7)                    | 84      | 80 (95,2)                    |                                     |                     |
|                        | mild                        | 87 | 2 (2,3)                      | 84      | 4 (4,8)                      |                                     |                     |
|                        | <b>Trockene Augen</b>       |    |                              |         |                              |                                     |                     |
|                        | keine Anzeichen             | 87 | 81 (93,1)                    | 84      | 81 (96,4)                    |                                     |                     |
|                        | mild                        | 87 | 6 (6,9)                      | 84      | 3 (3,6)                      |                                     |                     |
|                        | <b>Verschwommenes Sehen</b> |    |                              |         |                              |                                     |                     |
|                        |                             |    |                              |         |                              |                                     |                     |



| Untersuchungszeitpunkt | Intensität                          | GP                    |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo                      |                     |  |                   |  |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------|--|-------------------|--|
|                        |                                     | N                     | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] |  |                   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 87                    | 85 (97,7)                    | 84      | 83 (98,8)                    |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | mild                                | 87                    | 2 (2,3)                      | 84      | 1 (1,2)                      |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | <b>Rote Augen</b>                   |                       |                              |         |                              |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 87                    | 84 (96,6)                    | 84      | 83 (98,8)                    |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | mild                                | 87                    | 3 (3,4)                      | 84      | 1 (1,2)                      |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | <b>Verstopfung</b>                  |                       |                              |         |                              |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 87                    | 86 (98,9)                    | 84      | 84 (100,0)                   |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | mild                                | 87                    | 1 (1,1)                      | 84      | 0 (0)                        |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | <b>Miktionsstörung</b>              |                       |                              |         |                              |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 87                    | 85 (97,7)                    | 84      | 84 (100,0)                   |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | mild                                | 87                    | 2 (2,3)                      | 84      | 0 (0)                        |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | <b>Schläfrigkeit</b>                |                       |                              |         |                              |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 87                    | 84 (96,6)                    | 84      | 79 (94,0)                    |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | mild                                | 87                    | 3 (3,4)                      | 84      | 5 (6,0)                      |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | <b>Konzentrationschwierigkeiten</b> |                       |                              |         |                              |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 87                    | 85 (97,7)                    | 84      | 81 (96,4)                    |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | mild                                | 87                    | 2 (2,3)                      | 84      | 3 (3,6)                      |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | <b>Tag 15</b>                       | <b>Trockener Mund</b> |                              |         |                              |                                     |                     |  |                   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 85                    | 71 (83,5)                    | 82      | 77 (93,9)                    |                                     |                     |  | 0,41 [0,11; 0,72] |  |

| Untersuchungszeitpunkt      | Intensität      | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo                      |                        |
|-----------------------------|-----------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
|                             |                 | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]    |
|                             | mild            | 85 | 12 (14,1)                    | 82      | 5 (6,1)                      | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,0063         |                        |
|                             | moderat         | 85 | 1 (1,2)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                        |
|                             | schwer          | 85 | 1 (1,2)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                        |
| <b>Trockene Augen</b>       |                 |    |                              |         |                              |                                     |                        |
|                             | keine Anzeichen | 85 | 78 (91,8)                    | 82      | 81 (98,8)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,1040         | 0,27<br>[-0,04; 0,57]  |
|                             | mild            | 85 | 7 (8,2)                      | 82      | 1 (1,2)                      |                                     |                        |
| <b>Verschwommenes Sehen</b> |                 |    |                              |         |                              |                                     |                        |
|                             | keine Anzeichen | 85 | 83 (97,6)                    | 82      | 82 (100,0)                   | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,3173         | 0,15<br>[-0,15; 0,46]  |
|                             | mild            | 85 | 2 (2,4)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                        |
| <b>Rote Augen</b>           |                 |    |                              |         |                              |                                     |                        |
|                             | keine Anzeichen | 85 | 84 (98,8)                    | 82      | 80 (97,6)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,0976         | -0,27<br>[-0,57; 0,04] |
|                             | mild            | 85 | 1 (1,2)                      | 82      | 2 (2,4)                      |                                     |                        |
| <b>Verstopfung</b>          |                 |    |                              |         |                              |                                     |                        |
|                             | keine Anzeichen | 85 | 83 (97,6)                    | 82      | 82 (100,0)                   | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,2733         | 0,15<br>[-0,15; 0,46]  |
|                             | mild            | 85 | 2 (2,4)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                        |
| <b>Miktionsstörung</b>      |                 |    |                              |         |                              |                                     |                        |
|                             | keine Anzeichen | 85 | 83 (97,6)                    | 82      | 82 (100,0)                   | n.a.                                | n.a.                   |
|                             | mild            | 85 | 2 (2,4)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                        |
| <b>Schläfrigkeit</b>        |                 |    |                              |         |                              |                                     |                        |

| Untersuchungszeitpunkt | Intensität                          | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo                      |                       |  |
|------------------------|-------------------------------------|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--|
|                        |                                     | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]   |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 85 | 81 (95,3)                    | 82      | 80 (97,6)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,1001         | 0,26<br>[-0,05; 0,56] |  |
|                        | mild                                | 85 | 4 (4,7)                      | 82      | 2 (2,4)                      |                                     |                       |  |
|                        | <b>Konzentrationschwierigkeiten</b> |    |                              |         |                              |                                     |                       |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 85 | 82 (96,5)                    | 82      | 80 (97,6)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,6143         | 0,09<br>[-0,22; 0,39] |  |
|                        | mild                                | 85 | 3 (3,5)                      | 82      | 2 (2,4)                      |                                     |                       |  |
| Tag 29                 | <b>Trockener Mund</b>               |    |                              |         |                              |                                     |                       |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 84 | 76 (90,5)                    | 82      | 80 (97,6)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,0112         | 0,39<br>[0,09; 0,70]  |  |
|                        | mild                                | 84 | 6 (7,1)                      | 82      | 2 (2,4)                      |                                     |                       |  |
|                        | moderat                             | 84 | 2 (2,4)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                       |  |
|                        | <b>Trockene Augen</b>               |    |                              |         |                              |                                     |                       |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 84 | 79 (94,0)                    | 82      | 81 (98,8)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,5833         | 0,00<br>[-0,31; 0,30] |  |
|                        | mild                                | 84 | 4 (4,8)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                       |  |
|                        | moderat                             | 84 | 1 (1,2)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                       |  |
|                        | schwer                              | 84 | 0 (0)                        | 82      | 1 (1,2)                      |                                     |                       |  |
|                        | <b>Verschwommenes Sehen</b>         |    |                              |         |                              |                                     |                       |  |
|                        | keine Anzeichen                     | 84 | 83 (98,8)                    | 82      | 82 (100,0)                   | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>1,0000         | 0,00<br>[-0,30; 0,30] |  |
|                        | mild                                | 84 | 1 (1,2)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                       |  |
|                        | <b>Rote Augen</b>                   |    |                              |         |                              |                                     |                       |  |

| Untersuchungszeitpunkt | Intensität   | GP |                              | Placebo |                              | GP vs. Placebo                      |                        |  |
|------------------------|--|----|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--|
|                        |  | N  | Patienten mit Ereignis n (%) | N       | Patienten mit Ereignis n (%) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]    |  |
|                        | keine Anzeichen  | 84 | 81 (96,4)                    | 82      | 79 (96,3)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,4569         | -0,14<br>[-0,45; 0,16] |  |
|                        | mild   | 84 | 3 (3,6)                      | 82      | 2 (2,4)                      |                                     |                        |  |
|                        | moderat  | 84 | 0 (0)                        | 82      | 1 (1,2)                      |                                     |                        |  |
|                        | <b>Verstopfung</b>   |    |                              |         |                              |                                     |                        |  |
|                        | keine Anzeichen  | 84 | 82 (97,6)                    | 82      | 81 (98,8)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,9532         | 0,00<br>[-0,31; 0,30]  |  |
|                        | mild   | 84 | 2 (2,4)                      | 82      | 1 (1,2)                      |                                     |                        |  |
|                        | <b>Miktionsstörung</b>   |    |                              |         |                              |                                     |                        |  |
|                        | keine Anzeichen  | 84 | 82 (97,6)                    | 82      | 82 (100,0)                   | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,9230         | 0,00<br>[-0,30; 0,30]  |  |
|                        | mild   | 84 | 2 (2,4)                      | 82      | 0 (0)                        |                                     |                        |  |
|                        | <b>Schläfrigkeit</b>   |    |                              |         |                              |                                     |                        |  |
|                        | keine Anzeichen  | 84 | 82 (97,6)                    | 82      | 81 (98,8)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,2322         | 0,18<br>[-0,12; 0,49]  |  |
|                        | mild   | 84 | 2 (2,4)                      | 82      | 1 (1,2)                      |                                     |                        |  |
|                        | <b>Konzentrationsschwierigkeiten</b>   |    |                              |         |                              |                                     |                        |  |
|                        | keine Anzeichen  | 84 | 82 (97,6)                    | 82      | 81 (98,8)                    | 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>0,6729         | 0,07<br>[-0,23; 0,37]  |  |
|                        | mild   | 84 | 2 (2,4)                      | 82      | 1 (1,2)                      |                                     |                        |  |
|                        | <p>* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.<br/>Für den van Elteren 2-Stichproben-Test wurden kleine Zentren mit großen Zentren zusammengelegt. Die folgenden (kombinierten) Zentren wurden verwendet: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.<br/>Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen berechnet.<br/>Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten<br/>Quellen: (12, 31)</p> |    |                              |         |                              |                                     |                        |  |

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung zeigten sich nur vereinzelt Ereignisse moderater oder schwerer Intensität. Der Großteil der Patienten zeigte keine neurologischen Auffälligkeiten bei der Untersuchung. Ein Patient in der Glycopyrronium-Gruppe berichtete über ein Ereignis (trockener Mund), das als schwer eingestuft wurde. Dieses Ereignis bildete sich im Verlauf bis Tag 29 wieder zurück. Die Ergebnisse zu dem Ereignis trockener Mund sind zu Tag 15 und Tag 29 statistisch signifikant ( $p = 0,0063$  bzw.  $p = 0,0112$ ). Das Hedges'  $g$  an Tag 15 betrug 0,41 und an Tag 29 0,39. Die jeweiligen 95 %-KI [0,11; 0,72] bzw. [0,09; 0,70] liegen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$  (33) (Tabelle 4-55).

Im Rahmen der Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. In der Interimsanalyse 1 traten bis Woche 28 bei 216 Patienten (68,6 %) UE auf. SUE traten bis Woche 28 nur vereinzelt auf (2,2 %, 7/315 Patienten). Die häufigsten aufgetretenen UE waren trockener Mund (12,4 %), Nasopharyngitis (34,0 %) und Kopfschmerzen (17,0 %). In der 2. Interimsanalyse traten bis Woche 52 bei 79 Patienten (79,0 %) UE auf. SUE traten bis Woche 52 nur vereinzelt auf (4,0 %, 4/100 Patienten). Todesfälle kamen in der Langzeit-Studie nicht vor (Anhang 4-G).

In der Studie Hyp-02/2015 traten bei drei der acht (37,5 %) mit 1 % GPB behandelten Patienten UE auf (Anhang 4-G).

### **Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Sicherheit**

In der pivotalen Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a und in der offenen Langzeit-Studie wurden keine Sicherheitssignale festgestellt, von denen sich eine Aussage zum Zusatznutzen ableiten ließe.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

<sup>16</sup> unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Subgruppenanalysen waren in Hyp1-18/2016, Teil 3a gemäß SAP (29) nicht vorgesehen. Da die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte und Krankheitsschwere vom G-BA in der Dossievorlage (Modul 4) gefordert wird, wurden diese wie in der detaillierten Übersicht mit Begründung für die Wahl der Trennpunkte in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, durchgeführt. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-56.

Tabelle 4-56 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a

| Endpunkte<br>Studie Hyp1-18/2016,<br>Teil 3a                                   | Alter | Geschlecht | Länder | Krankheits-<br>schwere |
|--|-------|------------|--------|------------------------|
| <b>Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen</b>                                     |       |            |        |                        |
| <b>Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</b>      |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Schweißreduktion um <math>\geq 50</math> % an Tag 29 (% Responder)</b>      |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Schweißreduktion um <math>\geq 75</math> % an Tag 29 (% Responder)</b>      |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Schweißreduktion um <math>\geq 90</math> % an Tag 29 (% Responder)</b>      |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Endpunkt zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten</b>        |       |            |        |                        |
| <b>HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte an Tag 29 (% Responder)</b> |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>                       |       |            |        |                        |
| <b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29</b>                |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15</b>                |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 6</math> Punkte an Tag 29</b>           |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a  | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte an Tag 29</b>           |       |            |        |                        |

| Endpunkte<br>Studie Hyp1-18/2016,<br>Teil 3a  | Alter | Geschlecht | Länder | Krankheits-<br>schwere |
|---|-------|------------|--------|------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 6 Punkte an Tag 15</b>  |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 4 Punkte an Tag 15</b>  |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29</b>   |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15</b>   |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>DLQI -Verbesserung um ≥ 5 Punkte an Tag 29</b>   |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>DLQI -Verbesserung um ≥ 5 Punkte an Tag 15</b>   |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <b>Endpunkte zur Sicherheit</b>   |       |            |        |                        |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |       |            |        |                        |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | ○     | ○          | ○      | ○                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</li> </ul> Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; HidroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm |       |            |        |                        |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in einer Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt, oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Heterogenitätstests findet sich in Tabelle 4-57 für alle im Dossier dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Hyp1-18/2016, Teil 3a und Effektmodifikatoren

| Endpunkte<br>Studie Hyp1-<br>18/2016, Teil 3a                             | Alter | Geschlecht | Länder | Krankheits-<br>schwere |
|---|-------|------------|--------|------------------------|
| <b>Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen</b>                                |       |            |        |                        |
| <b>Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</b> |       |            |        |                        |



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkte<br>Studie Hyp1-<br>18/2016, Teil 3a                                | Alter                                  | Geschlecht                                    | Länder  | Krankheits-<br>schwere                |
|--|--|---|---|---------------------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 44,84 %<br>p = 0,1782 | I <sup>2</sup> = 27,18 %<br>p = 0,2412        | I <sup>2</sup> = 40,69 %<br>p = 0,1853        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,6479 |
| <b>Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</b> |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4552  | I <sup>2</sup> = 15,38 %<br>p = 0,2770        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,7812         | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5600 |
| <b>Schweißreduktion um ≥ 50 % an Tag 29 (% Responder)</b>                    |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 10,38 %<br>p = 0,2908 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,7574         | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4898         | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,7954 |
| <b>Schweißreduktion um ≥ 75 % an Tag 29 (% Responder)</b>                    |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4446  | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5517         | I <sup>2</sup> = 29,82 %<br>p = 0,2405        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5556 |
| <b>Schweißreduktion um ≥ 90 % an Tag 29 (% Responder)</b>                    |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,3535  | I <sup>2</sup> = 1,93 %<br>p = 0,3126         | I <sup>2</sup> = 17,87 %<br>p = 0,2959        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,9290 |
| <b>Endpunkt zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten</b>      |  |   |   |                                       |
| <b>HDSS-Verbesserung um ≥ 2 Punkte an Tag 29 (% Responder)</b>               |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 24,37 %<br>p = 0,2502 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,8640         | I <sup>2</sup> = 17,19 %<br>p = 0,2989        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,8043 |
| <b>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>                     |  |   |   |                                       |
| <b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29</b>              |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,6486  | I <sup>2</sup> = 22,95 %<br>p = 0,2546        | I <sup>2</sup> = 59,37 %<br>p = 0,0853        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 1,0000 |
| <b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15</b>              |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,6441  | I <sup>2</sup> = 86,46 %<br><b>p = 0,0066</b> | I <sup>2</sup> = 69,35 %<br><b>p = 0,0383</b> | I <sup>2</sup> = 0,75 %<br>p = 0,3155 |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 6 Punkte an Tag 29</b>                         |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 35,24 %<br>p = 0,2140 | I <sup>2</sup> = 2,42 %<br>p = 0,3114         | I <sup>2</sup> = 61,89 %<br>p = 0,0725        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5997 |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 4 Punkte an Tag 29</b>                         |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,6479  | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4973         | I <sup>2</sup> = 42,68 %<br>p = 0,1747        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,8762 |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 6 Punkte an Tag 15</b>                         |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 67,90 %<br>p = 0,0776 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,7290         | I <sup>2</sup> = 63,18 %<br>p = 0,0662        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,9815 |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 4 Punkte an Tag 15</b>                         |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 54,36 %<br>p = 0,1388 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4011         | I <sup>2</sup> = 48,99<br>p = 0,1408          | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,8057 |
| <b>Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29</b>                  |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5867  | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5793         | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4041         | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,6441 |
| <b>Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15</b>                  |  |   |   |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil<br>3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 1,0000  | I <sup>2</sup> = 15,40 %<br>p = 0,2770        | I <sup>2</sup> = 26,29 %<br>p = 0,2575        | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 1,0000 |
| <b>DLQI -Verbesserung um ≥ 5 Punkte an Tag 29</b>                            |  |   |   |                                       |

| Endpunkte   | Alter                                 | Geschlecht                             | Länder                                 | Krankheits-<br>schwere                |
|---|---------------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| <b>Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a</b>   |                                       |  |  |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5222 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,8729  | I <sup>2</sup> = 56,31 %<br>p = 0,1014 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,7685 |
| <b>DLQI -Verbesserung um ≥ 5 Punkte an Tag 15</b>   |                                       |  |  |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,7417 | I <sup>2</sup> = 47,75 %<br>p = 0,1665 | I <sup>2</sup> = 24,12 %<br>p = 0,2677 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5584 |
| <b>Endpunkte zur Sicherheit</b>   |                                       |  |  |                                       |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |                                       |  |  |                                       |
| Hyp1-18/2016, Teil 3a   | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,9742 | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4221  | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,4499  | I <sup>2</sup> = 0,00 %<br>p = 0,5626 |
| Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; HydroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm |                                       |  |  |                                       |
| Quelle: (31)  |                                       |  |  |                                       |

Es liegen zwei singuläre Belege für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter und Länder für den Endpunkt Absolute Veränderung in HydroQoL von Baseline bis Tag 15 vor (fett markiert). Bei allen anderen Endpunkten liegen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch irgendeines der vier Subgruppenmerkmale vor. Aus medizinischer Sicht würde man deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten, statistisch signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge (Tabelle 4-57).

In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Länder und Krankheitsschwere ausschließen.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkte zum übermäßigen Schwitzen

Die Heterogenitätstests haben keine Rationale für eine subgruppenspezifische Betrachtung des Zusatznutzens ergeben. Daher sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nur der Vollständigkeit halber dargestellt, Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Hauptanalysen. In Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-62 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Endpunkte zu übermäßigem Schwitzen dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, logarithmische Werte, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analysepopulation   | GP (N = 87) |             |    |  | Placebo (N = 84) |             |    |  | GP vs. Placebo                           |                         |
|---|-------------|-------------|----|--|------------------|-------------|----|--|--|-------------------------|
|   | n           | MW BL (SD)  | n  | MW Tag 29 (SD) LSM (SE) [95 %-KI]              | n                | MW BL (SD)  | n  | MW Tag 29 (SD) LSM (SE) [95 %-KI]              | Differenz in LSM (SE) [95 %-KI] p-Wert   | Hedges' g [95 %-KI]     |
| <b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 44,84 %, p-Wert = 0,1782</b>      |             |             |    |  |                  |             |    |  |  |                         |
| FASa: 18-40 Jahre   | 52          | 5,35 (1,01) | 43 | 4,33 (1,64)<br>-1,11<br>0,26<br>[-1,61; -0,60] | 54               | 5,33 (0,92) | 52 | 4,69 (1,66)<br>-0,66<br>0,23<br>[-1,12; -0,20] | -0,45 (0,35)<br>[-1,13; 0,23]<br>0,1956  | -0,30<br>[-0,70; 0,11]  |
| FASa: 41-65 Jahre   | 35          | 5,26 (1,45) | 34 | 3,31 (2,11)<br>-2,13<br>0,29<br>[-2,69; -1,56] | 30               | 5,31 (0,94) | 26 | 4,34 (1,75)<br>-0,93<br>0,33<br>[-1,58; -0,28] | -1,20 (0,44)<br>[-2,06; -0,33]<br>0,0070 | -0,72<br>[-1,25; -0,20] |
| <b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 27,18 %, p-Wert = 0,2412</b> |             |             |    |  |                  |             |    |  |  |                         |
| FASa: Männlich  | 44          | 5,06 (1,52) | 40 | 3,99 (1,85)<br>-1,35<br>0,27<br>[-1,88; -0,82] | 43               | 5,42 (0,93) | 42 | 4,54 (1,98)<br>-0,84<br>0,26<br>[-1,36; -0,32] | -0,51 (0,38)<br>[-1,25; 0,24]<br>0,1794  | -0,29<br>[-0,73; 0,14]  |
| FASa: Weiblich  | 43          | 5,57 (0,65) | 37 | 3,77 (2,01)<br>-1,79<br>0,28<br>[-2,35; -1,23] | 41               | 5,22 (0,91) | 36 | 4,61 (1,29)<br>-0,63<br>0,29<br>[-1,20; -0,07] | -1,16 (0,41)<br>[-1,96; -0,36]<br>0,0050 | -0,73<br>[-1,20; -0,25] |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 40,69 %, p-Wert = 0,1853</b>     |             |             |    |  |                  |             |    |  |  |                         |

| Analyse-<br>population   | GP (N = 87) |                  |    |   | Placebo (N = 84) |                  |    |   | GP vs. Placebo                                     |                             |
|--|-------------|------------------|----|---|------------------|------------------|----|---|--|-----------------------------|
|  | n           | MW<br>BL<br>(SD) | n  | MW Tag 29<br>(SD)<br>LSM<br>(SE)<br>[95 %-KI]     | n                | MW<br>BL<br>(SD) | n  | MW Tag 29<br>(SD)<br>LSM<br>(SE)<br>[95 %-KI]     | Differenz<br>in LSM<br>(SE)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | Hedges' g<br>[95 %-KI]      |
| FASa:<br>Deutsch-<br>land  | 58          | 5,52<br>(0,85)   | 53 | 3,82<br>(2,00)<br>-1,68<br>0,23<br>[-2,14; -1,22] | 59               | 5,42<br>(0,91)   | 55 | 4,80<br>(1,21)<br>-0,59<br>0,23<br>[-1,04; -0,15] | -1,08<br>(0,33)<br>[-1,73; -<br>0,43]<br>0,0013    | -0,72<br>[-1,11; -<br>0,33] |
| FASa:<br>Ungarn  | 8           | 5,39<br>(0,91)   | 8  | 5,07<br>(1,00)<br>-0,32<br>0,59<br>[-1,50; 0,85]  | 6                | 5,42<br>(0,81)   | 5  | 4,20<br>(1,45)<br>-1,02<br>0,75<br>[-2,51; 0,47]  | 0,70<br>(0,97)<br>[-1,22;<br>2,62]<br>0,4737       | 0,48<br>[-0,65;<br>1,62]    |
| FASa:<br>Schweden  | 17          | 4,55<br>(1,97)   | 12 | 3,40<br>(1,80)<br>-1,81<br>0,49<br>[-2,78; -0,84] | 16               | 4,97<br>(0,98)   | 15 | 3,80<br>(2,89)<br>-1,35<br>0,44<br>[-2,22; -0,47] | -0,47<br>(0,66)<br>[-1,77;<br>0,84]<br>0,4792      | -0,22<br>[-0,98;<br>0,55]   |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,6479</b>  |             |                  |    |   |                  |                  |    |   |  |                             |
| FASa:<br>HDSS=3  | 44          | 5,04<br>(1,46)   | 37 | 3,86<br>(1,81)<br>-1,44<br>0,27<br>[-1,96; -0,91] | 35               | 5,26<br>(0,99)   | 33 | 4,71<br>(1,25)<br>-0,53<br>0,28<br>[-1,09; 0,03]  | -0,91<br>(0,40)<br>[-1,70; -<br>0,12]<br>0,0251    | -0,63<br>[-1,11; -<br>0,15] |
| FASa:<br>HDSS=4  | 41          | 5,63<br>(0,77)   | 38 | 4,01<br>(1,86)<br>-1,59<br>0,27<br>[-2,12; -1,06] | 49               | 5,37<br>(0,87)   | 45 | 4,47<br>(1,96)<br>-0,93<br>0,24<br>[-1,41; -0,46] | -0,66<br>(0,37)<br>[-1,39;<br>0,07]<br>0,0775      | -0,42<br>[-0,86;<br>0,02]   |
| <p>Fehlende Baselinewerte der Gesamtschweißproduktion wurden durch gültige Werte aus der (wiederholten) gravimetrischen Messung bei Screening 2a ersetzt.</p> <p>Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte beider Behandlungsgruppen berechnet.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least square means; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |             |                  |    |   |                  |                  |    |   |  |                             |

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analyse-population  | GP (N = 87) |                    |    |  | Placebo (N = 84) |                    |    |  | GP vs. Placebo                      |                      |
|---|-------------|--------------------|----|--|------------------|--------------------|----|--|-------------------------------------|----------------------|
|   | n           | Median BL (Q1; Q3) | n  | Mediane Veränderung (%) zu BL (Q1; Q3) | n                | Median BL (Q1; Q3) | n  | Mediane Veränderung (%) zu BL (Q1; Q3) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,4552</b>   |             |                    |    |  |                  |                    |    |  |                                     |                      |
| FASa: 18-40 Jahre   | 52          | 5,49 (4,97; 5,99)  | 43 | -51,75 (-71,86; -24,15)                | 54               | 5,56 (4,70; 5,94)  | 52 | -34,32 (-63,86; 25,16)                 | -21,5 [-44,0; -0,5] 0,0401          | -0,27 [-0,68; 0,13]  |
| FASa: 41-65 Jahre   | 35          | 5,39 (4,77; 6,20)  | 34 | -76,420 (-96,00; -54,95)               | 30               | 5,44 (4,75; 5,97)  | 26 | -34,29 (-77,62; 20,48)                 | -35,4 [-70,3; -11,8] 0,0023         | -0,86 [-1,39; -0,33] |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 15,38 %, p-Wert = 0,2770</b>   |             |                    |    |  |                  |                    |    |  |                                     |                      |
| FASa: Männlich  | 44          | 5,22 (4,58; 6,02)  | 40 | -59,90 (-87,80; -29,94)                | 43               | 5,51 (4,89; 6,03)  | 42 | -36,88 (-65,89; 12,37)                 | -20,8 [-42,9; -0,2] 0,0456          | -0,22 [-0,65; 0,22]  |
| FASa: Weiblich  | 43          | 5,53 (5,04; 6,18)  | 37 | -68,14 (-93,04; -40,92)                | 41               | 5,55 (4,62; 5,78)  | 36 | -14,72 (-66,34; 44,29)                 | -41,1 [-75,6; -16,1] 0,0010         | -0,86 [-1,34; -0,38] |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,7812</b>  |             |                    |    |  |                  |                    |    |  |                                     |                      |
| FASa: Deutschland   | 58          | 5,53 (4,83; 6,20)  | 53 | -71,28 (-93,04; -47,59)                | 59               | 5,59 (4,75; 6,08)  | 55 | -37,37 (-65,89; 20,48)                 | -30,4 [-49,8; -14,8] 0,0002         | -0,47 [-0,85; -0,09] |
| FASa: Ungarn  | 8           | 5,53 (5,08; 6,07)  | 8  | -41,52 (-61,64; 38,11)                 | 6                | 5,17 (5,11; 5,64)  | 5  | -29,18 (-80,01; 7,04)                  | 12,7 [-89,3; 196,2] 0,8262          | 0,40 [-0,73; 1,53]   |
| FASa: Schweden  | 17          | 5,04 (4,57; 5,80)  | 12 | -61,14 (-88,60; -36,10)                | 16               | 5,26 (4,18; 5,67)  | 15 | 0,64 (-74,23; 45,33)                   | -41,3 [-103,4; 8,6] 0,1128          | -0,79 [-1,57; 0,00]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5600</b>   |             |                    |    |  |                  |                    |    |  |                                     |                      |
| FASa: HDSS=3  | 44          | 5,26 (4,61; 5,81)  | 37 | -61,68 (-82,26; -47,59)                | 35               | 5,39 (4,62; 6,03)  | 33 | -32,33 (-61,57; 26,52)                 | -36,4 [-60,5; -13,0] 0,0017         | -0,52 [-1,00; -0,04] |
| FASa: HDSS=4  | 41          | 5,63 (5,04; 6,20)  | 38 | -67,26 (-92,71; -24,15)                | 49               | 5,57 (4,75; 5,90)  | 45 | -43,49 (-69,33; 20,48)                 | -26,5 [-49,2; -2,8] 0,0186          | -0,24 [-0,68; 0,19]  |
| <p>* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.<br/> Fehlende Baselinewerte der Gesamtschweißproduktion wurden durch gültige Werte aus der (wiederholten) gravimetrischen Messung bei Screening 2a ersetzt.<br/> Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte beider Behandlungsgruppen berechnet.<br/> Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3:</p> |             |                    |    |  |                  |                    |    |  |                                     |                      |

| Analyse-<br>population | GP (N = 87) |                          |   |  | Placebo (N = 84) |                          |   |  | GP vs. Placebo                                 |                        |
|------------------------|-------------|--------------------------|---|--|------------------|--------------------------|---|--|--|------------------------|
|                        | n           | Median<br>BL<br>(Q1; Q3) | n | Mediane<br>Verände-<br>rung (%)<br>zu BL<br>(Q1; Q3) | n                | Median<br>BL<br>(Q1; Q3) | n | Mediane<br>Verände-<br>rung (%)<br>zu BL<br>(Q1; Q3) | Behandlungs-<br>effekt*<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | Hedges' g<br>[95 %-KI] |
| 3. Quartil             |             |                          |   |  |                  |                          |   |  |  |                        |
| Quellen: (12, 31)      |             |                          |   |  |                  |                          |   |  |  |                        |

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Schweißreduktion um  $\geq 50$  % an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analyse-<br>population   | GP (N = 87) |                                       | Placebo (N = 84) |                                       | GP vs. Placebo       |                      |                         |        |
|--|-------------|---------------------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------|
|  | n           | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | n                | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI]      | OR<br>[95 %-KI]      | RD<br>[95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": <math>I^2 = 10,38</math> %, p-Wert = 0,2908</b>            |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                         |        |
| FASa: 18-40<br>Jahre   | 52          | 24<br>(46,2)                          | 54               | 19<br>(35,2)                          | 0,72<br>[0,44; 1,18] | 0,58<br>[0,26; 1,30] | -0,13<br>[-0,32; 0,06]  | 0,1864 |
| FASa: 41-65<br>Jahre   | 35          | 26<br>(74,3)                          | 30               | 10<br>(33,3)                          | 0,48<br>[0,27; 0,84] | 0,18<br>[0,04; 0,71] | -0,38<br>[-0,62; -0,15] | 0,0035 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": <math>I^2 = 0,00</math> %, p-Wert = 0,7574</b>        |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                         |        |
| FASa:<br>Männlich  | 44          | 24<br>(54,5)                          | 43               | 15<br>(34,9)                          | 0,66<br>[0,40; 1,08] | 0,48<br>[0,21; 1,14] | -0,19<br>[-0,41; 0,03]  | 0,0930 |
| FASa:<br>Weiblich  | 43          | 26<br>(60,5)                          | 41               | 14<br>(34,1)                          | 0,59<br>[0,36; 0,97] | 0,33<br>[0,12; 0,90] | -0,25<br>[-0,46; -0,04] | 0,027  |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": <math>I^2 = 0,00</math> %, p-Wert = 0,4898</b>            |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                         |        |
| FASa:<br>Deutschland   | 58          | 37<br>(63,8)                          | 59               | 20<br>(33,9)                          | 0,54<br>[0,36; 0,80] | 0,30<br>[0,14; 0,64] | -0,30<br>[-0,48; -0,12] | 0,0018 |
| FASa: Ungarn   | 8           | 3<br>(37,5)                           | 6                | 2<br>(33,3)                           | 0,80<br>[0,21; 3,05] | 0,67<br>[0,06; 7,35] | -0,08<br>[-0,55; 0,39]  | 0,7518 |
| FASa:<br>Schweden  | 17          | 7<br>(41,2)                           | 16               | 6<br>(37,5)                           | 0,94<br>[0,38; 2,32] | 0,91<br>[0,22; 3,69] | -0,02<br>[-0,37; 0,32]  | 0,8931 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": <math>I^2 = 0,00</math> %, p-Wert = 0,7954</b> |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                         |        |
| FASa:<br>HDSS=3  | 44          | 25<br>(56,8)                          | 35               | 11<br>(31,4)                          | 0,57<br>[0,31; 1,05] | 0,40<br>[0,15; 1,04] | -0,25<br>[-0,50; 0,00]  | 0,0576 |
| FASa:<br>HDSS=4  | 41          | 24<br>(58,5)                          | 49               | 18<br>(36,7)                          | 0,63<br>[0,39; 1,03] | 0,44<br>[0,18; 1,08] | -0,23<br>[-0,48; 0,01]  | 0,0625 |

| Analyse-population   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo |              |              |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]   | OR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| <p>Responder sind definiert durch eine Schweißreduktion von <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> und <math>\geq 90\%</math> im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |             |                              |                  |                              |                |              |              |        |

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Schweißreduktion um  $\geq 75\%$  an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analyse-population  | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo     |                    |                      |        |
|---|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------|
|   | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]       | OR [95 %-KI]       | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,4446</b>             |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |
| FASa: 18-40 Jahre   | 52          | 10 (19,2)                    | 54               | 7 (13,0)                     | 0,68 [0,27; 1,73]  | 0,63 [0,21; 1,90]  | -0,06 [-0,20; 0,08]  | 0,4290 |
| FASa: 41-65 Jahre   | 35          | 18 (51,4)                    | 30               | 7 (23,3)                     | 0,43 [0,20; 0,91]  | 0,23 [0,06; 0,86]  | -0,31 [-0,55; -0,08] | 0,0153 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5517</b>        |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |
| FASa: Männlich  | 44          | 14 (31,8)                    | 43               | 8 (18,6)                     | 0,60 [0,29; 1,26]  | 0,50 [0,18; 1,37]  | -0,13 [-0,32; 0,06]  | 0,1723 |
| FASa: Weiblich  | 43          | 14 (32,6)                    | 41               | 6 (14,6)                     | 0,41 [0,14; 1,15]  | 0,36 [0,12; 1,09]  | -0,18 [-0,37; 0,01]  | 0,0681 |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 29,82 %, p-Wert = 0,2405</b>           |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |
| FASa: Deutschland   | 58          | 21 (36,2)                    | 59               | 9 (15,3)                     | 0,40 [0,20; 0,80]  | 0,28 [0,11; 0,71]  | -0,22 [-0,38; -0,07] | 0,0060 |
| FASa: Ungarn  | 8           | 1 (12,5)                     | 6                | 2 (33,3)                     | 2,40 [0,30; 19,34] | 3,33 [0,20; 54,53] | 0,19 [-0,25; 0,62]   | 0,4094 |
| FASa: Schweden  | 17          | 4 (23,5)                     | 16               | 3 (18,8)                     | 0,74 [0,19; 2,83]  | 0,67 [0,11; 4,01]  | -0,06 [-0,33; 0,21]  | 0,6718 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5556</b> |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |

| Analyse-population | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--------------------|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                    | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa: HDSS=3       | 44          | 11 (25,0)                    | 35               | 5 (14,3)                     | 0,68 [0,26; 1,80] | 0,60 [0,17; 2,16] | -0,08 [-0,26; 0,11]  | 0,4445 |
| FASa: HDSS=4       | 41          | 16 (39,0)                    | 49               | 9 (18,4)                     | 0,46 [0,20; 1,07] | 0,32 [0,10; 0,99] | -0,21 [-0,41; -0,01] | 0,053  |

Responder waren definiert durch eine Schweißreduktion von  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $\geq 90\%$  im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.

Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quellen: (12, 31)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Schweißreduktion um  $\geq 90\%$  an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalyse

| Analyse-population   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,3535</b>      |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: 18-40 Jahre  | 52          | 7 (13,5)                     | 54               | 5 (9,3)                      | 0,67 [0,20; 2,25] | 0,65 [0,19; 2,25] | -0,04 [-0,17; 0,08]  | 0,5159 |
| FASa: 41-65 Jahre  | 35          | 13 (37,1)                    | 30               | 3 (10,0)                     | 0,30 [0,09; 1,00] | 0,27 [0,07; 0,98] | -0,28 [-0,51; -0,05] | 0,0208 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 1,93 %, p-Wert = 0,3126</b> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: Männlich   | 44          | 9 (20,5)                     | 43               | 5 (11,6)                     | 0,53 [0,18; 1,56] | 0,50 [0,16; 1,61] | -0,10 [-0,27; 0,06]  | 0,2366 |
| FASa: Weiblich   | 43          | 11 (25,6)                    | 41               | 3 (7,3)                      | 0,20 [0,04; 0,95] | 0,17 [0,04; 0,81] | -0,20 [-0,35; -0,04] | 0,0168 |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 17,87 %, p-Wert = 0,2959</b>    |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: Deutschland  | 58          | 16 (27,6)                    | 59               | 4 (6,8)                      | 0,22 [0,07; 0,68] | 0,19 [0,06; 0,59] | -0,22 [-0,36; -0,08] | 0,0019 |
| FASa: Ungarn   | 8           | 0 (0)                        | 6                | 1 (16,7)                     | n.a.              | n.a.              | 0,16 [-0,14; 0,46]   | 0,2733 |



| Analysepopulation   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                     |        |
|---|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
|   | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]        | p-Wert |
| FASa: Schweden  | 17          | 3 (17,6)                     | 16               | 3 (18,8)                     | 1,05 [0,21; 5,34] | 1,06 [0,18; 6,10] | 0,01 [-0,27; 0,28]  | 0,9503 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,9290</b>   |             |                              |                  |                              |                   |                   |                     |        |
| FASa: HDSS=3  | 44          | 7 (15,9)                     | 35               | 2 (5,7)                      | 0,41 [0,09; 1,81] | 0,38 [0,07; 1,93] | -0,10 [-0,26; 0,06] | 0,2288 |
| FASa: HDSS=4  | 41          | 12 (29,3)                    | 49               | 6 (12,2)                     | 0,38 [0,12; 1,23] | 0,34 [0,10; 1,11] | -0,18 [-0,37; 0,01] | 0,0716 |
| <p>Responder waren definiert durch eine Schweißreduktion von <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> und <math>\geq 90\%</math> im Vergleich zu Baseline. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                     |        |

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt zum Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten mittels Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

Die Heterogenitätstests haben keine Rationale für eine subgruppenspezifische Betrachtung des Zusatznutzens ergeben. Daher sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nur der Vollständigkeit halber dargestellt, Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Hauptanalysen. In Tabelle 4-63 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Responderanalyse der HDSS dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte an Tag 29“ (% Responder), Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analysepopulation  | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                     |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]        | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 24,37 %, p-Wert = 0,2502</b>     |             |                              |                  |                              |                   |                   |                     |        |
| FASa: 18-40 Jahre  | 52          | 11 (21,2)                    | 54               | 4 (7,4)                      | 0,37 [0,12; 1,13] | 0,30 [0,08; 1,13] | -0,12 [-0,25; 0,01] | 0,0705 |
| FASa: 41-65 Jahre  | 35          | 9 (25,7)                     | 30               | 6 (20,0)                     | 0,84 [0,36; 1,95] | 0,78 [0,22; 2,70] | -0,05 [-0,27; 0,18] | 0,6949 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,8640</b> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                     |        |

| Analyse-<br>population   | GP (N = 87) |                                       | Placebo (N = 84) |                                       | GP vs. Placebo       |                          |                         |        |
|--|-------------|---------------------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
|  | n           | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | n                | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI]      | OR<br>[95 %-KI]          | RD<br>[95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa:<br>Männlich  | 44          | 10<br>(22,7)                          | 43               | 6<br>(14,0)                           | 0,50<br>[0,19; 1,35] | 0,42<br>[0,13; 1,38]     | -0,12<br>[-0,28; 0,04]  | 0,1646 |
| FASa:<br>Weiblich  | 43          | 10<br>(23,3)                          | 41               | 4<br>(9,8)                            | 0,44<br>[0,15; 1,29] | 0,34<br>[0,08; 1,41]     | -0,13<br>[-0,29; 0,03]  | 0,1184 |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 17,19 %, p-Wert = 0,2989</b>  |             |                                       |                  |                                       |                      |                          |                         |        |
| FASa:<br>Deutschland   | 58          | 14<br>(24,1)                          | 59               | 6<br>(10,2)                           | 0,42<br>[0,18; 1,00] | 0,35<br>[0,13; 1,00]     | -0,15<br>[-0,28; -0,01] | 0,0404 |
| FASa: Ungarn   | 8           | 1<br>(12,5)                           | 6                | 0<br>(0)                              | 0,00<br>[n.a.]       | 0,00<br>[n.a.]           | -0,10<br>[-0,31; 0,11]  | 0,4795 |
| FASa:<br>Schweden  | 17          | 3<br>(17,6)                           | 16               | 4<br>(25,0)                           | 1,40<br>[0,41; 4,84] | 1,67<br>[0,26;<br>10,70] | 0,07<br>[-0,19; 0,33]   | 0,6171 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,8043</b>  |             |                                       |                  |                                       |                      |                          |                         |        |
| FASa:<br>HDSS=3  | 44          | 5<br>(11,4)                           | 35               | 1<br>(2,9)                            | 0,33<br>[0,04; 2,51] | 0,27<br>[0,02; 3,01]     | -0,07<br>[-0,19; 0,05]  | 0,2763 |
| FASa:<br>HDSS=4  | 41          | 15<br>(36,6)                          | 49               | 9<br>(18,4)                           | 0,44<br>[0,20; 0,95] | 0,33<br>[0,12; 0,95]     | -0,24<br>[-0,45; -0,02] | 0,0320 |
| <p>Responder waren definiert durch eine Verbesserung des HDSS um <math>\geq 2</math> Punkte gegenüber Baseline an Tag 29. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |             |                                       |                  |                                       |                      |                          |                         |        |

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Heterogenitätstests haben keine Rationale für eine subgruppenspezifische Betrachtung des Zusatznutzens ergeben. Daher sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nur der Vollständigkeit halber dargestellt, Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Hauptanalysen. In Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-69 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Endpunkte zum HidroQoL und in Tabelle 4-70 bis Tabelle 4-73 die des DLQI dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen

| Analyse-population  | GP (N = 87) |                      |    |                                      | Placebo (N = 84) |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|---|-------------|----------------------|----|--------------------------------------|------------------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|   | N           | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N                | Median BL (Min; Max) | N  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,6486</b>   |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: 18-40 Jahre   | 52          | 29,5 (10; 36)        | 49 | -5,0 (-35; 3)                        | 52               | 30,0 (11; 36)        | 51 | -1,0 (-35; 4)                        | -3,0 [-6,0; -1,0] 0,0050            | -0,71 [-1,11; -0,30] |
| FASa: 41-65 Jahre   | 35          | 28,0 (14; 36)        | 35 | -7,0 (-36; 6)                        | 29               | 30,0 (16; 36)        | 28 | -2,0 (-29; 3)                        | -4,0 [-7,0; 0,0] 0,0332             | -0,42 [-0,93; 0,08]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 22,95 %, p-Wert = 0,2546</b>   |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: Männlich  | 44          | 26,5 (10; 36)        | 44 | -7,0 (-31; 2)                        | 41               | 30,0 (11; 36)        | 42 | -1,0 (-35; 4)                        | -4,5 [-7,0; -2,0] 0,0003            | -0,65 [-1,08; -0,21] |
| FASa: Weiblich  | 43          | 31,0 (16; 36)        | 40 | -4,5 (-36; 6)                        | 40               | 28,5 (19; 36)        | 37 | -1,0 (-29; 3)                        | -2,0 [-6,0; 1,0] 0,1335             | -0,55 [-1,01; -0,10] |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 59,37 %, p-Wert = 0,0853</b>   |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: Deutschland   | 58          | 29,0 (10; 36)        | 57 | -7,0 (-36; 3)                        | 59               | 29,0 (16; 36)        | 58 | -1,0 (-29; 4)                        | -5,0 [-8,0; -3,0] < 0,0001          | -0,84 [-1,22; -0,46] |
| FASa: Ungarn  | 8           | 25,0 (13; 32)        | 8  | -1,0 (-19; 6)                        | 6                | 24,0 (14; 35)        | 6  | -1,0 (-14; 0)                        | 1,0 [-7,0; 9,0] 0,7938              | 0,14 [-0,93; 1,20]   |
| FASa: Schweden  | 17          | 28,0 (14; 34)        | 15 | -4,0 (-20; 2)                        | 15               | 30,0 (11; 36)        | 12 | -4,0 (-20; 2)                        | 0,0 [-4,0; 5,0] 0,9413              | 0,17 [-0,59; 0,93]   |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 1,0000</b>   |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: HDSS=3  | 44          | 25,5 (10; 34)        | 42 | -6,0 (-31; 2)                        | 35               | 26,0 (11; 35)        | 33 | -2,0 (-29; 3)                        | -3,0 [-6,0; -1,0] 0,0043            | -0,61 [-1,07; -0,14] |
| FASa: HDSS=4  | 41          | 32,0 (13; 36)        | 40 | -6,5 (-36; 6)                        | 46               | 31,0 (19; 36)        | 46 | -1,0 (-35; 4)                        | -3,0 [-7,0; 0,0] 0,0177             | -0,59 [-1,03; -0,16] |
| * Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.<br>Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte beider Behandlungsgruppen berechnet.<br>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |

| Analysepopulation | GP (N = 87) |                      |   |                                      | Placebo (N = 84) |                      |   |                                      | GP vs. Placebo                      |                     |
|-------------------|-------------|----------------------|---|--------------------------------------|------------------|----------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                   | N           | Median BL (Min; Max) | N | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | N                | Median BL (Min; Max) | N | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] |
| Quellen: (12, 31) |             |                      |   |                                      |                  |                      |   |                                      |                                     |                     |

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analysepopulation   | GP (N = 87) |                      |    |                                      | Placebo (N = 84) |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|---|-------------|----------------------|----|--------------------------------------|------------------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|   | n           | Median BL (Min; Max) | n  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | n                | Median BL (Min; Max) | n  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,6441</b>             |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: 18-40 Jahre   | 52          | 29,5 (10; 36)        | 50 | -6,0 (-34; 4)                        | 52               | 30,0 (11; 36)        | 50 | -1,0 (-36; 4)                        | -4,0 [-7,0; -1,0] 0,0018            | -0,77 [-1,18; -0,37] |
| FASa: 41-65 Jahre   | 35          | 28,0 (14; 36)        | 35 | -3,0 (-28; 3)                        | 29               | 30,0 (16; 36)        | 29 | -1,0 (-28; 5)                        | -3,0 [-6,0; 0,0] 0,0498             | -0,46 [-0,96; 0,04]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 86,46 %, p-Wert = 0,0066</b>       |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: Männlich  | 44          | 26,5 (10; 36)        | 44 | -8,0 (-23; 4)                        | 41               | 30,0 (11; 36)        | 41 | -2,0 (-36; 5)                        | -6,0 [-9,0; -3,0] 0,0002            | -0,80 [-1,24; -0,36] |
| FASa: Weiblich  | 43          | 31,0 (16; 36)        | 41 | -2,0 (-34; 3)                        | 40               | 28,5 (19; 36)        | 38 | -1,0 (-34; 4)                        | -1,0 [-4,0; 0,0] 0,0765             | -0,52 [-0,97; -0,07] |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 69,35 %, p-Wert = 0,0383</b>           |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: Deutschland   | 58          | 29,0 (10; 36)        | 57 | -5,0 (-30; 4)                        | 59               | 29,0 (16; 36)        | 57 | -1,0 (-28; 5)                        | -4,0 [-7,0; -1,0] 0,0004            | -0,80 [-1,18; -0,42] |
| FASa: Ungarn  | 8           | 25,0 (13; 32)        | 8  | -1,0 (-8; 3)                         | 6                | 24,0 (14; 35)        | 6  | -4,5 (-11; 0)                        | 3,0 [-2,0; 8,0] 0,2400              | 0,71 [-0,38; 1,81]   |
| FASa: Schweden  | 17          | 28,0 (14; 34)        | 16 | -6,5 (-25; 1)                        | 15               | 30,0 (11; 36)        | 14 | -2,0 (-36; 2)                        | -5,0 [-10,0; 0,0] 0,0579            | -0,43 [-1,16; 0,29]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,75 %, p-Wert = 0,3155</b> |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |

| Analysepopulation | GP (N = 87) |                      |    |                                      | Placebo (N = 84) |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|-------------------|-------------|----------------------|----|--------------------------------------|------------------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                   | n           | Median BL (Min; Max) | n  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | n                | Median BL (Min; Max) | n  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa: HDSS=3      | 44          | 25,5 (10; 34)        | 42 | -6,0 (-28; 4)                        | 35               | 26,0 (11; 35)        | 34 | -1,0 (-28; 5)                        | -4,0 [-8,0; -2,0] 0,0017            | -0,74 [-1,20; -0,27] |
| FASa: HDSS=4      | 41          | 32,0 (13; 36)        | 41 | -2,0 (-34; 3)                        | 46               | 31,0 (19; 36)        | 45 | -1,0 (-36; 4)                        | -2,0 [-5,0; 0,0] 0,0318             | -0,58 [-1,01; -0,14] |

\* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall. Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte beider Behandlungsgruppen berechnet.  
Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten  
Quellen: (12, 31)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um ≥ 6 Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analysepopulation  | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |          |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert   |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 35,24, p-Wert = 0,2140</b>       |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |          |
| FASa: 18-40 Jahre  | 52          | 24 (46,2)                    | 54               | 7 (13,0)                     | 0,29 [0,14; 0,60] | 0,19 [0,07; 0,49] | -0,34 [-0,52; -0,17] | 0,0002   |
| FASa: 41-65 Jahre  | 35          | 21 (60,0)                    | 30               | 8 (26,7)                     | 0,53 [0,29; 0,97] | 0,28 [0,09; 0,89] | -0,30 [-0,54; -0,05] | 0,0317   |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 2,42 %, p-Wert = 0,3114</b> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |          |
| FASa: Männlich   | 44          | 26 (59,1)                    | 43               | 11 (25,6)                    | 0,40 [0,23; 0,72] | 0,20 [0,08; 0,53] | -0,38 [-0,57; -0,18] | 0,0008   |
| FASa: Weiblich   | 43          | 19 (44,2)                    | 41               | 4 (9,8)                      | 0,22 [0,07; 0,63] | 0,14 [0,03; 0,55] | -0,35 [-0,53; -0,17] | 0,0008   |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 61,89 %, p-Wert = 0,0725</b>    |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |          |
| FASa: Deutschland  | 58          | 35 (60,3)                    | 59               | 9 (15,3)                     | 0,26 [0,14; 0,48] | 0,12 [0,05; 0,29] | -0,46 [-0,62; -0,30] | < 0,0001 |
| FASa: Ungarn   | 8           | 2 (25,0)                     | 6                | 2 (33,3)                     | 1,20 [0,25; 5,71] | 1,33 [0,11; ]     | 0,05 [-0,41; 0,52]   | 0,8273   |

| Analyse-population   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
|  |             |                              |                  |                              |                   | 15,70]            |                      |        |
| FASa: Schweden   | 17          | 6 (35,3)                     | 16               | 4 (25,0)                     | 0,72 [0,28; 1,86] | 0,52 [0,08; 3,26] | -0,10 [-0,37; 0,17]  | 0,5056 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5997</b>  |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: HDSS=3   | 44          | 23 (52,3)                    | 35               | 7 (20,0)                     | 0,40 [0,18; 0,88] | 0,26 [0,09; 0,75] | -0,32 [-0,55; -0,09] | 0,0096 |
| FASa: HDSS=4   | 41          | 21 (51,2)                    | 49               | 8 (16,3)                     | 0,30 [0,14; 0,63] | 0,12 [0,03; 0,44] | -0,39 [-0,59; -0,19] | 0,0003 |
| Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von $\geq 6$ Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.<br>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko<br>Quellen: (12, 31) |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen

| Analyse-population   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|  | N           | Patienten mit Ereignis n (%) | N                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,6479</b>      |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: 18-40 Jahre  | 52          | 28 (53,8)                    | 54               | 13 (24,1)                    | 0,45 [0,26; 0,79] | 0,31 [0,14; 0,69] | -0,31 [-0,50; -0,11] | 0,0028 |
| FASa: 41-65 Jahre  | 35          | 24 (68,6)                    | 30               | 9 (30,0)                     | 0,54 [0,32; 0,93] | 0,24 [0,07; 0,80] | -0,31 [-0,56; -0,07] | 0,0206 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,4973</b> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: Männlich   | 44          | 31 (70,5)                    | 43               | 12 (27,9)                    | 0,39 [0,22; 0,67] | 0,18 [0,07; 0,45] | -0,44 [-0,64; -0,24] | 0,0002 |
| FASa: Weiblich   | 43          | 21 (48,8)                    | 41               | 10 (24,4)                    | 0,52 [0,27; 1,01] | 0,38 [0,15; 1,00] | -0,24 [-0,45; -0,02] | 0,0421 |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 42,68 %, p-Wert = 0,1747</b>    |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |

| Analyse-population   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |          |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------|
|  | N           | Patienten mit Ereignis n (%) | N                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert   |
| FASa: Deutschland  | 58          | 38 (65,5)                    | 59               | 14 (23,7)                    | 0,37 [0,23; 0,60] | 0,17 [0,08; 0,39] | -0,42 [-0,59; -0,26] | < 0,0001 |
| FASa: Ungarn   | 8           | 3 (37,5)                     | 6                | 2 (33,3)                     | 0,80 [0,21; 3,05] | 0,67 [0,06; 7,35] | -0,08 [-0,55; 0,39]  | 0,7518   |
| FASa: Schweden   | 17          | 8 (47,1)                     | 16               | 6 (37,5)                     | 0,83 [0,37; 1,84] | 0,73 [0,18; 2,90] | -0,08 [-0,43; 0,27]  | 0,656    |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,8762</b>  |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |          |
| FASa: HDSS=3   | 44          | 27 (61,4)                    | 35               | 9 (25,7)                     | 0,45 [0,23; 0,88] | 0,25 [0,09; 0,73] | -0,33 [-0,56; -0,10] | 0,0093   |
| FASa: HDSS=4   | 41          | 24 (58,5)                    | 49               | 13 (26,5)                    | 0,48 [0,28; 0,84] | 0,28 [0,11; 0,76] | -0,33 [-0,56; -0,10] | 0,0065   |
| Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von $\geq 4$ Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.<br>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko<br>Quellen: (12, 31) |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |          |

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analyse-population   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 67,90 %, p-Wert = 0,0776</b>     |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: 18-40 Jahre  | 52          | 27 (51,9)                    | 54               | 8 (14,8)                     | 0,30 [0,15; 0,59] | 0,17 [0,06; 0,47] | -0,36 [-0,54; -0,19] | 0,0001 |
| FASa: 41-65 Jahre  | 35          | 15 (42,9)                    | 30               | 8 (26,7)                     | 0,76 [0,35; 1,67] | 0,71 [0,26; 1,90] | -0,10 [-0,39; 0,18]  | 0,486  |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,7290</b> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: Männlich   | 44          | 27 (61,4)                    | 43               | 11 (25,6)                    | 0,45 [0,24; 0,81] | 0,31 [0,13; 0,73] | -0,33 [-0,55; -0,11] | 0,0044 |

| Analysepopulation  | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo     |                    |                      |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]       | OR [95 %-KI]       | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa: Weiblich   | 43          | 15 (34,9)                    | 41               | 5 (12,2)                     | 0,37 [0,14; 0,95]  | 0,29 [0,09; 0,91]  | -0,23 [-0,42; -0,04] | 0,0243 |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 63,18 %, p-Wert = 0,0662</b>  |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |
| FASa: Deutschland  | 58          | 27 (46,6)                    | 59               | 9 (15,3)                     | 0,34 [0,18; 0,67]  | 0,25 [0,11; 0,58]  | -0,31 [-0,48; -0,14] | 0,0005 |
| FASa: Ungarn   | 8           | 1 (12,5)                     | 6                | 3 (50,0)                     | 3,87 [0,55; 26,96] | 5,78 [0,52; 63,92] | 0,38 [-0,10; 0,87]   | 0,1495 |
| FASa: Schweden   | 17          | 12 (70,6)                    | 16               | 4 (25,0)                     | 0,38 [0,16; 0,88]  | 0,14 [0,03; 0,70]  | -0,45 [-0,76; -0,14] | 0,0168 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,9815</b>  |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |
| FASa: HDSS=3   | 44          | 23 (52,3)                    | 35               | 8 (22,9)                     | 0,43 [0,19; 0,94]  | 0,30 [0,10; 0,87]  | -0,28 [-0,51; -0,06] | 0,0195 |
| FASa: HDSS=4   | 41          | 18 (43,9)                    | 49               | 8 (16,3)                     | 0,43 [0,23; 0,79]  | 0,17 [0,05; 0,62]  | -0,27 [-0,46; -0,09] | 0,005  |
| Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von $\geq 6$ Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.                  |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |
| Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |
| Quellen: (12, 31)  |             |                              |                  |                              |                    |                    |                      |        |

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „HidroQoL-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen

| Analysepopulation  | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 54,36 %, p-Wert = 0,1388</b> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: 18-40 Jahre  | 52          | 29 (55,8)                    | 54               | 11 (20,4)                    | 0,39 [0,23; 0,68] | 0,20 [0,08; 0,52] | -0,34 [-0,52; -0,16] | 0,0005 |
| FASa: 41-65 Jahre  | 35          | 17 (48,6)                    | 30               | 9 (30,0)                     | 0,75 [0,39; 1,45] | 0,63 [0,22; 1,79] | -0,12 [-0,39; 0,15]  | 0,3962 |



| Analysepopulation  | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                    |                      |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------|
|  | n           | Patienten mit Ereignis n (%) | n                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]       | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,4011</b>   |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| FASa: Männlich   | 44          | 30 (68,2)                    | 43               | 11 (25,6)                    | 0,40 [0,23; 0,71] | 0,23 [0,10; 0,57]  | -0,40 [-0,61; -0,19] | 0,0007 |
| FASa: Weiblich   | 43          | 16 (37,2)                    | 41               | 9 (22,0)                     | 0,60 [0,29; 1,25] | 0,49 [0,18; 1,34]  | -0,15 [-0,36; 0,05]  | 0,158  |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 48,99 %, p-Wert = 0,1408</b>  |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| FASa: Deutschland  | 58          | 30 (51,7)                    | 59               | 12 (20,3)                    | 0,41 [0,24; 0,72] | 0,26 [0,12; 0,59]  | -0,30 [-0,47; -0,13] | 0,0008 |
| FASa: Ungarn   | 8           | 2 (25,0)                     | 6                | 3 (50,0)                     | 1,93 [0,46; 8,08] | 2,56 [0,33; 20,03] | 0,25 [-0,29; 0,79]   | 0,3754 |
| FASa: Schweden   | 17          | 12 (70,6)                    | 16               | 5 (31,3)                     | 0,46 [0,22; 0,98] | 0,19 [0,04; 0,88]  | -0,39 [-0,70; -0,07] | 0,042  |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,8057</b>  |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| FASa: HDSS=3   | 44          | 26 (59,1)                    | 35               | 11 (31,4)                    | 0,51 [0,28; 0,94] | 0,28 [0,09; 0,86]  | -0,28 [-0,50; -0,06] | 0,0226 |
| FASa: HDSS=4   | 41          | 19 (46,3)                    | 49               | 9 (18,4)                     | 0,46 [0,26; 0,83] | 0,22 [0,07; 0,69]  | -0,27 [-0,47; -0,08] | 0,0082 |
| Mit HidroQoL bewertete Responder waren durch eine Verbesserung von $\geq 4$ Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.                  |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| Quellen: (12, 31)  |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analysepopulation   | GP (N = 87) |                      |   |                                      | Placebo (N = 84) |                      |   |                                      | GP vs. Placebo                      |                     |
|---|-------------|----------------------|---|--------------------------------------|------------------|----------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|   | n           | Median BL (Min; Max) | n | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | n                | Median BL (Min; Max) | n | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5867</b> |             |                      |   |                                      |                  |                      |   |                                      |                                     |                     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Analysepopulation   | GP (N = 87) |                      |    |                                      | Placebo (N = 84) |                      |    |                                      | GP vs. Placebo                      |                      |
|---|-------------|----------------------|----|--------------------------------------|------------------|----------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|   | n           | Median BL (Min; Max) | n  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | n                | Median BL (Min; Max) | n  | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI]  |
| FASa: 18-40 Jahre   | 52          | 14,0 (0; 28)         | 49 | -6,0 (-19; 3)                        | 53               | 15,0 (0; 28)         | 51 | -3,0 (-17; 7)                        | -3,0 [-5,0; -1,0] 0,0167            | -0,51 [-0,91; -0,11] |
| FASa: 41-65 Jahre   | 35          | 13,0 (0; 30)         | 35 | -5,0 (-22; 4)                        | 30               | 14,0 (6; 23)         | 28 | -4,0 (-16; 5)                        | -2,0 [-5,0; 1,0] 0,2646             | -0,31 [-0,81; 0,19]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5793</b>  |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: Männlich  | 44          | 13,0 (0; 30)         | 44 | -5,0 (-22; 4)                        | 43               | 15,0 (0; 26)         | 42 | -3,5 (-17; 7)                        | -3,0 [-5,0; 0,0] 0,0490             | -0,47 [-0,90; -0,04] |
| FASa: Weiblich  | 43          | 17,0 (0; 28)         | 40 | -5,0 (-18; 4)                        | 40               | 14,5 (0; 28)         | 37 | -3,0 (-15; 5)                        | -2,0 [-5,0; 0,0] 0,0939             | -0,41 [-0,86; 0,05]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,4041</b>  |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: Deutschland   | 58          | 14,0 (0; 30)         | 57 | -6,0 (-22; 4)                        | 59               | 15,0 (6; 28)         | 58 | -3,0 (-16; 7)                        | -4,0 [-6,0; -2,0] 0,0004            | -0,69 [-1,06; -0,31] |
| FASa: Ungarn  | 8           | 12,0 (2; 23)         | 8  | 0,5 (-19; 3)                         | 6                | 6,5 (0; 26)          | 6  | -1,5 (-10; 4)                        | 0,5 [-10,0; 10,0] 1,0000            | -0,01 [-1,07; 1,05]  |
| FASa: Schweden  | 17          | 13,0 (0; 23)         | 15 | -3,0 (-17; 3)                        | 15               | 11,0 (0; 23)         | 12 | -4,0 (-17; 1)                        | -1,0 [-5,0; 5,0] 0,5902             | -0,12 [-0,88; 0,64]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,6441</b>   |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |
| FASa: HDSS=3  | 44          | 11,0 (0; 23)         | 42 | -5,0 (-19; 4)                        | 35               | 12,0 (0; 26)         | 33 | -4,0 (-15; 7)                        | -2,0 [-5,0; 1,0] 0,1342             | -0,36 [-0,82; 0,10]  |
| FASa: HDSS=4  | 41          | 18,0 (0; 30)         | 40 | -6,0 (-22; 4)                        | 48               | 17,0 (0; 28)         | 46 | -3,0 (-17; 6)                        | -3,0 [-6,0; 0,0] 0,0308             | -0,53 [-0,96; -0,10] |
| <p>* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.<br/> Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte beider Behandlungsgruppen berechnet.<br/> Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten<br/> Quellen: (12, 31)</p> |             |                      |    |                                      |                  |                      |    |                                      |                                     |                      |

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen

| Analyse-<br>population  | GP (N = 87) |                               |    |   | Placebo (N = 84) |                               |    |   | GP vs. Placebo                                 |                         |
|---|-------------|-------------------------------|----|---|------------------|-------------------------------|----|---|--|-------------------------|
|   | n           | Median<br>BL<br>(Min;<br>Max) | n  | Mediane<br>Verände-<br>rung zu<br>BL<br>(Min;<br>Max) | n                | Median<br>BL<br>(Min;<br>Max) | n  | Mediane<br>Verände-<br>rung zu<br>BL<br>(Min;<br>Max) | Behandlungs-<br>effekt*<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | Hedges' g<br>[95 %-KI]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 1,0000</b>             |             |                               |    |   |                  |                               |    |   |  |                         |
| FASa: 18-40<br>Jahre  | 52          | 14,0<br>(0; 28)               | 50 | -5,0<br>(-20; 5)                                      | 53               | 15,0<br>(0; 28)               | 50 | -1,0<br>(-17; 5)                                      | -3,0<br>[-5,0; -1,0]<br>0,0137                 | -0,57<br>[-0,97; -0,17] |
| FASa: 41-65<br>Jahre  | 35          | 13,0<br>(0; 30)               | 35 | -6,0<br>(-17; 8)                                      | 30               | 14,0<br>(6; 23)               | 29 | -3,0<br>(-14; 10)                                     | -3,0<br>[-6,0; 1,0]<br>0,1076                  | -0,44<br>[-0,93; 0,06]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 15,40 %, p-Wert = 0,2770</b>       |             |                               |    |   |                  |                               |    |   |  |                         |
| FASa:<br>Männlich   | 44          | 13,0<br>(0; 30)               | 44 | -7,0<br>(-17; 5)                                      | 43               | 15,0<br>(0; 26)               | 41 | -2,0<br>(-17; 10)                                     | -4,0<br>[-7,0; -1,0]<br>0,0053                 | -0,68<br>[-1,12; -0,24] |
| FASa:<br>Weiblich   | 43          | 17,0<br>(0; 28)               | 41 | -4,0<br>(-20; 8)                                      | 40               | 14,5<br>(0; 28)               | 38 | -2,0<br>(-14; 5)                                      | -2,0<br>[-4,0; 0,0]<br>0,1130                  | -0,35<br>[-0,79; 0,10]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 26,29 %, p-Wert = 0,2575</b>           |             |                               |    |   |                  |                               |    |   |  |                         |
| FASa:<br>Deutschland  | 58          | 14,0<br>(0; 30)               | 57 | -6,0<br>(-20; 8)                                      | 59               | 15,0<br>(6; 28)               | 57 | -2,0<br>(-14; 10)                                     | -4,0<br>[-6,0; -2,0]<br>0,0005                 | -0,68<br>[-1,06; -0,30] |
| FASa:<br>Ungarn   | 8           | 12,0<br>(2; 23)               | 8  | 0,0<br>(-14; 5)                                       | 6                | 6,5<br>(0; 26)                | 6  | -2,0<br>(-8; 0)                                       | 1,5<br>[-10,0; 5,0]<br>0,6474                  | -0,15<br>[-1,21; 0,91]  |
| FASa:<br>Schweden   | 17          | 13,0<br>(0; 23)               | 16 | -4,0<br>(-17; 5)                                      | 15               | 11,0<br>(0; 23)               | 14 | -2,0<br>(-17; 3)                                      | -1,0<br>[-7,0; 4,0]<br>0,4647                  | -0,21<br>[-0,93; 0,51]  |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 1,0000</b> |             |                               |    |   |                  |                               |    |   |  |                         |
| FASa:<br>HDSS=3   | 44          | 11,0<br>(0; 23)               | 42 | -4,5<br>(-17; 8)                                      | 35               | 12,0<br>(0; 26)               | 34 | -2,0<br>(-14; 10)                                     | -3,0<br>[-5,0; 0,0]<br>0,0226                  | -0,54<br>[-0,10; -0,08] |
| FASa:<br>HDSS=4   | 41          | 18,0<br>(0; 30)               | 41 | -6,0<br>(-20; 5)                                      | 48               | 17,0<br>(0; 28)               | 45 | -2,0<br>(-17; 5)                                      | -3,0<br>[-6,0; 0,0]<br>0,0412                  | -0,52<br>[-0,95; -0,09] |

| Analysepopulation  | GP (N = 87) |                      |   |                                      | Placebo (N = 84) |                      |   |                                      | GP vs. Placebo                      |                     |
|--|-------------|----------------------|---|--------------------------------------|------------------|----------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|  | n           | Median BL (Min; Max) | n | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | n                | Median BL (Min; Max) | n | Mediane Veränderung zu BL (Min; Max) | Behandlungseffekt* [95 %-KI] p-Wert | Hedges' g [95 %-KI] |
| <p>* Behandlungseffekt gemessen mittels Differenz in Median mit 95 % Hodges-Lehmann Konfidenzintervall.<br/>Hedges' g wurde auf der Grundlage der Mittelwerte beider Behandlungsgruppen berechnet.<br/>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten<br/>Quellen: (12, 31)</p> |             |                      |   |                                      |                  |                      |   |                                      |                                     |                     |

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 29“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analysepopulation   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                    |                      |        |
|---|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------|
|   | N           | Patienten mit Ereignis n (%) | N                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]       | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5222</b>             |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| FASa: 18-40 Jahre   | 52          | 28 (53,8)                    | 54               | 17 (31,5)                    | 0,58 [0,36; 0,94] | 0,43 [0,20; 0,92]  | -0,24 [-0,44; -0,03] | 0,0199 |
| FASa: 41-65 Jahre   | 35          | 19 (54,3)                    | 30               | 13 (43,3)                    | 0,73 [0,44; 1,20] | 0,49 [0,15; 1,53]  | -0,16 [-0,41; 0,09]  | 0,2348 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,8729</b>        |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| FASa: Männlich  | 44          | 26 (59,1)                    | 43               | 18 (41,9)                    | 0,63 [0,39; 1,01] | 0,43 [0,18; 1,01]  | -0,23 [-0,45; -0,01] | 0,0411 |
| FASa: Weiblich  | 43          | 21 (48,8)                    | 41               | 12 (29,3)                    | 0,59 [0,33; 1,08] | 0,44 [0,17; 1,12]  | -0,20 [-0,42; 0,02]  | 0,0779 |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 56,31 %, p-Wert = 0,1014</b>           |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |
| FASa: Deutschland   | 58          | 36 (62,1)                    | 59               | 18 (30,5)                    | 0,48 [0,31; 0,74] | 0,25 [0,12; 0,56]  | -0,33 [-0,50; -0,16] | 0,0005 |
| FASa: Ungarn  | 8           | 2 (25,0)                     | 6                | 3 (50,0)                     | 1,80 [0,47; 6,87] | 3,00 [0,25; 35,33] | 0,21 [-0,26; 0,69]   | 0,3991 |
| FASa: Schweden  | 17          | 7 (41,2)                     | 16               | 6 (37,5)                     | 0,94 [0,39; 2,22] | 0,90 [0,24; 3,47]  | -0,03 [-0,38; 0,33]  | 0,8771 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,7685</b> |             |                              |                  |                              |                   |                    |                      |        |

| Analyse-<br>population  | GP (N = 87) |                                       | Placebo (N = 84) |                                       | GP vs. Placebo       |                      |                        |        |
|---|-------------|---------------------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|--------|
|   | N           | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI]      | OR<br>[95 %-KI]      | RD<br>[95 %-KI]        | p-Wert |
| FASa:<br>HDSS=3   | 44          | 23<br>(52,3)                          | 35               | 13<br>(37,1)                          | 0,75<br>[0,45; 1,24] | 0,57<br>[0,21; 1,52] | -0,14<br>[-0,38; 0,10] | 0,2575 |
| FASa:<br>HDSS=4   | 41          | 23<br>(56,1)                          | 49               | 17<br>(34,7)                          | 0,68<br>[0,43; 1,08] | 0,49<br>[0,20; 1,22] | -0,20<br>[-0,44; 0,05] | 0,1032 |
| <p>Responder, die anhand des DLQI bewertet werden, waren durch eine Verbesserung von <math>\geq 5</math> Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                        |        |

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „DLQI -Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte an Tag 15“, Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a – Subgruppenanalysen

| Analyse-<br>population  | GP (N = 87) |                                       | Placebo (N = 84) |                                       | GP vs. Placebo       |                      |                         |        |
|---|-------------|---------------------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------|
|   | N           | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 %-KI]      | OR<br>[95 %-KI]      | RD<br>[95 %-KI]         | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,7417</b>       |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                         |        |
| FASa: 18-40<br>Jahre  | 52          | 27<br>(51,9)                          | 54               | 12<br>(22,2)                          | 0,46<br>[0,26; 0,79] | 0,27<br>[0,11; 0,69] | -0,28<br>[-0,46; -0,10] | 0,0028 |
| FASa: 41-65<br>Jahre  | 35          | 18<br>(51,4)                          | 30               | 9<br>(30,0)                           | 0,53<br>[0,27; 1,05] | 0,37<br>[0,13; 1,09] | -0,28<br>[-0,55; -0,01] | 0,0499 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 47,75 %, p-Wert = 0,1665</b> |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                         |        |
| FASa:<br>Männlich   | 44          | 25<br>(56,8)                          | 43               | 9<br>(20,9)                           | 0,35<br>[0,18; 0,69] | 0,21<br>[0,08; 0,57] | -0,38<br>[-0,58; -0,18] | 0,0005 |
| FASa:<br>Weiblich   | 43          | 20<br>(46,5)                          | 41               | 12<br>(29,3)                          | 0,67<br>[0,37; 1,21] | 0,52<br>[0,20; 1,36] | -0,15<br>[-0,36; 0,07]  | 0,1693 |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 24,12 %, p-Wert = 0,2677</b>     |             |                                       |                  |                                       |                      |                      |                         |        |
| FASa:<br>Deutschland  | 58          | 32<br>(55,2)                          | 59               | 12<br>(20,3)                          | 0,37<br>[0,21; 0,65] | 0,22<br>[0,09; 0,50] | -0,35<br>[-0,52; -0,18] | 0,0001 |
| FASa: Ungarn  | 8           | 3<br>(37,5)                           | 6                | 1<br>(16,7)                           | 0,44<br>[0,05; 3,62] | 0,34<br>[0,03; 4,51] | -0,21<br>[-0,66; 0,25]  | 0,4407 |

| Analysepopulation   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                      |        |
|---|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------|
|   | N           | Patienten mit Ereignis n (%) | N                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]         | p-Wert |
| FASa: Schweden  | 17          | 8 (47,1)                     | 16               | 6 (37,5)                     | 0,83 [0,37; 1,86] | 0,73 [0,18; 2,86] | -0,08 [-0,43; 0,27]  | 0,6354 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5584</b>   |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |
| FASa: HDSS=3  | 44          | 21 (47,7)                    | 35               | 7 (20,0)                     | 0,47 [0,22; 0,97] | 0,29 [0,10; 0,90] | -0,26 [-0,47; -0,04] | 0,0296 |
| FASa: HDSS=4  | 41          | 23 (56,1)                    | 49               | 14 (28,6)                    | 0,61 [0,36; 1,05] | 0,44 [0,17; 1,12] | -0,22 [-0,45; 0,02]  | 0,0656 |
| <p>Responder, die anhand des DLQI bewertet werden, waren durch eine Verbesserung von <math>\geq 5</math> Punkten gegenüber Baseline definiert. Wenn keine Veränderung gegenüber Baseline berechnet werden konnte (aufgrund fehlender Werte), wurde "Responder" auf "Nein" gesetzt.</p> <p>Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quellen: (12, 31)</p> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                      |        |

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Sicherheit (UE)

Die Heterogenitätstests haben keine Rationale für eine subgruppenspezifische Betrachtung des Zusatznutzens ergeben. Daher sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nur der Vollständigkeit halber dargestellt, Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Hauptanalysen. In Tabelle 4-74 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Sicherheitsendpunkts UE dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für UE Studie Hyp1-18/2016, Teil 3a - Subgruppenanalysen

| Endpunkt, SAFa   | GP (N = 87) |                              | Placebo (N = 84) |                              | GP vs. Placebo    |                   |                     |        |
|--|-------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
|  | N           | Patienten mit Ereignis n (%) | N                | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]      | RD [95 %-KI]        | p-Wert |
| <b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,9742</b>      |             |                              |                  |                              |                   |                   |                     |        |
| FASa: 18-40 Jahre  | 52          | 30 (57,7)                    | 54               | 27 (50,0)                    | 0,87 [0,61; 1,23] | 0,73 [0,34; 1,58] | -0,08 [-0,27; 0,11] | 0,4293 |
| FASa: 41-65 Jahre  | 35          | 20 (57,1)                    | 30               | 15 (50,0)                    | 0,88 [0,55; 1,38] | 0,75 [0,28; 2,00] | -0,07 [-0,31; 0,17] | 0,5677 |
| <b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,4221</b> |             |                              |                  |                              |                   |                   |                     |        |
| FASa: Männlich   | 44          | 24 (54,5)                    | 43               | 18 (41,9)                    | 0,77 [0,49; 1,20] | 0,60 [0,26; 1,40] | -0,13 [-0,34; 0,08] | 0,2392 |

| Endpunkt, SAFa  | GP (N = 87) |                               | Placebo (N = 84) |                               | GP vs. Placebo    |                    |                     |        |
|---|-------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--------|
|   | N           | Patienten mit Ereignissen (%) | N                | Patienten mit Ereignissen (%) | RR [95 %-KI]      | OR [95 %-KI]       | RD [95 %-KI]        | p-Wert |
| FASa: Weiblich  | 43          | 26 (60,5)                     | 41               | 24 (58,5)                     | 0,97 [0,68; 1,38] | 0,92 [0,39; 2,21]  | -0,02 [-0,23; 0,19] | 0,858  |
| <b>Subgruppenanalyse "Länder": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,4499</b>  |             |                               |                  |                               |                   |                    |                     |        |
| FASa: Deutschland   | 58          | 39 (67,2)                     | 59               | 31 (52,5)                     | 0,78 [0,58; 1,06] | 0,54 [0,25; 1,14]  | -0,15 [-0,32; 0,03] | 0,1064 |
| FASa: Ungarn  | 8           | 2 (25,0)                      | 6                | 2 (33,3)                      | 1,33 [0,26; 6,94] | 1,50 [0,15; 15,46] | 0,08 [-0,40; 0,57]  | 0,742  |
| FASa: Schweden  | 17          | 8 (47,1)                      | 16               | 9 (56,3)                      | 1,20 [0,62; 2,32] | 1,45 [0,37; 5,70]  | 0,09 [-0,25; 0,43]  | 0,6031 |
| <b>Subgruppenanalyse "Krankheitsschwere": I<sup>2</sup> = 0,00 %, p-Wert = 0,5626</b>   |             |                               |                  |                               |                   |                    |                     |        |
| FASa: HDSS=3  | 44          | 28 (63,6)                     | 35               | 18 (51,4)                     | 0,81 [0,55; 1,20] | 0,61 [0,25; 1,49]  | -0,12 [-0,34; 0,10] | 0,2775 |
| FASa: HDSS=4  | 41          | 21 (51,2)                     | 49               | 24 (49,0)                     | 0,96 [0,63; 1,45] | 0,91 [0,40; 2,10]  | -0,02 [-0,23; 0,18] | 0,8333 |
| Abkürzungen: BL: Baseline; FASa: Full-Analysis-Set, Hyp1-18/2016, Teil 3a; GP: Glycopyrronium; HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko<br>Quellen: (12, 31) |             |                               |                  |                               |                   |                    |                     |        |

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studie                | Datenquellen                     |
|-----------------------|----------------------------------|
| Hyp1-18/2016, Teil 3a | Studienbericht (12)              |
|                       | Studienregistereinträge (34, 39) |
|                       | Studienpublikation (36)          |

#### Studienbericht Hyp1-18/2016, Teil 3a

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel (2020): Clinical Study Report: Combined Randomized, Double-blind, Dose-confirming Teil 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 Teil 3b Study to Assess Long-term Efficacy and Safety in Patients with Primary Axillary Hyperhidrosis Treated with 1% GPB Cream. Interim Report after Teil 3a Part. Hyp1-18/2016.

### Studienregistereinträge Hyp1-18/2016, Teil 3a

ClinicalTrials.gov (2018): Assessment of Efficacy and Safety of Topical Administration of 1% Glycopyrronium Bromide (GPB) in Patients With Primary Axillary Hyperhidrosis and the Assessment of Long-term Efficacy and Safety of Topical Administration of 1% GPB Cream in Patients With Primary Axillary Hyperhidrosis. NCT03658616. In: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03658616>. Online verfügbar unter <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01662951/full>.

ICTRP WHO (2018): Teil 3a study to evaluate the efficacy and safety of 4-week treatment of the axillary skin with 1% GPB cream vs placebo and open-label Teil 3b study to assess long-term efficacy and safety in patients with primary axillary hyperhidrosis treated with 1% GPB cream. EUCTR2017-004534-28-HU.

Online verfügbar unter <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004534-28-HU>.

### Studienpublikation Hyp1-18/2016, Phase 3

Abels, C.; Soeberdt, M.; Kilic, A.; Reich, H.; Knie, U.; Jourdan, C. et al. (2021): A glycopyrronium bromide 1% cream for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial. In: British journal of dermatology 185 (2), S. 315–322. DOI: 10.1111/bjd.19810.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche



- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1              | <Studie 1> | •            |                         | •                       | •                       |
| 2              | <Studie 2> | •            |                         | •                       |                         |
|                | <Studie 3> | •            |                         | •                       |                         |
| 1              | <Studie 4> |              | •                       | •                       | •                       |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                    |                         |                         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0) |
|------------|--|
| <Studie 1> |  |
|            |  |
|            |  |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Die offene Langzeit-Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b, wurde nur supportiv dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>   | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |  |                      |                      |                                       |                         |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |  |  |                            |
|            |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die RCT Hyp1-18/2016 Teil 3a mit endpunktbezogen hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten dargestellt worden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der RCT für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit (interne Validität) und der Alltagsnähe (externe Validität) dargestellt.

#### ***Interne Validität (Ergebnissicherheit)***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der RCT Hyp1-18/2016, Teil 3a um adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studien handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus wurden in den Studien patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität (Sicherheitsendpunkt), Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotential untersucht. Aus dem Fehlen von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungsaspekten resultiert eine hohe Ergebnissicherheit. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergab sich für die Studie nicht. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für sämtliche Endpunkte mit „niedrig“ bewertet, da die Studie eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie war, die adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet wurden, wobei es auch auf Endpunktebene keine Verzerrungsaspekte gab.

***Externe Validität (Alltagsnähe)***

Insgesamt ist zu prüfen, inwieweit die in der Studienpopulation beobachteten Therapieeffekte für die Zielpopulation zu erwarten sind. Diese Fragestellung wird wie folgt operationalisiert:

- 1) Ist die Studienpopulation hinreichend vergleichbar mit der Zielpopulation? Entspricht das in den Studien untersuchte Krankheitsgeschehen der deutschen Versorgungsrealität?

Die Populationen der pivotalen Studie ist nach Maßgabe der allgemeinen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar.

- 2) Finden sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren?

Interaktionstests lieferten keinen Hinweis auf Effektmodifikationen, die eine Subgruppen-spezifische Bewertung des medizinischen Zusatznutzens notwendig oder auch nur sinnvoll erscheinen lassen.

***Statistische Signifikanz***

Für die relevanten Wirksamkeitsendpunkte wird das präspezifizierte, zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % deutlich unterschritten.

***Datenqualität***

In den CSRs wird zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ verwiesen. Die Studie wurde regelmäßig gemäß den Leitlinien des International Council for Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP) und den örtlichen Vorschriften überwacht. Die Fallberichtsformulare wurden anhand der Quelldaten auf die Einhaltung des Studienprotokolls und der ICH GCP sowie auf Vollständigkeit, Genauigkeit und Konsistenz der Daten überprüft (15).

***Interne Konsistenz***

In der Gesamtschau wird nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der Subgruppenmerkmale von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

***Validität der Endpunkte***

Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte sind für die schwere primäre axilläre Hyperhidrose etabliert und alltagsnah und haben dadurch eine hohe externe Validität. Die interne Validität ergibt sich durch das niedrige Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

***Aussagesicherheit***

Die Zulassungsstudie Hyp1-18/2016 Teil 3a entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b und hat ein niedriges Verzerrungspotenzial.

### **Fazit**

Die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als „hoch“ einzustufen und erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Aussagesicherheit.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die schwere primäre axilläre Hyperhidrose ist eine chronische, therapiebedürftige Erkrankung, die durch eine objektivierte Klinik (standardisierte Schweißtests) und einen patientenindividuell hohen, messbaren Leidensdruck charakterisiert ist. Die primäre Hyperhidrose kann zu erheblichen sozialen und beruflichen Einschränkungen und damit zu einer ausgeprägten Verminderung der Lebensqualität führen (5–7, 16). 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 (17).

Während in den USA und in Japan mit topisch verabreichtem Glycopyrroniumtosylat (2,4 % Glycopyrronium Tücher; SBA Qbrexza<sup>®</sup> bzw. 2,5 % Glycopyrronium Tücher; Rapifort<sup>®</sup>) und in Japan seit kurzem mit topisch verabreichtem Sofpironiumbromid (5 %-ige Gel, ECCLOCK<sup>®</sup>) eine Alternative zu Antiperspiranzien zur Verfügung steht (18, 19), 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 nicht ausreichend kontrolliert werden kann und deren Lebensqualität dadurch stark beeinträchtigt ist.

Glycopyrronium schließt für die Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose eine noch bestehende Therapielücke mit Bedeutung für die betroffenen Patienten und bildet als erste topische Therapie mit einem Anticholinergikum im Therapieschema eine neue Therapiestufe. Glycopyrronium ist nach einer topischen Therapie mit Aluminiumchloridhaltigen Antiperspiranzien, aber vor der intradermalen Therapie über Injektionen von Clostridium botulinum Toxin Typ A zu verorten.

Tabelle 4-86: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Glycopyrronium für die Behandlung von Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose, Hyp1-18/2016 Teil 3a

| Endpunkt   | Effektschätzer [95 %-KI]   | Ausmaß des Zusatznutzens                       | Effekt |
|--|--|--|--------|
| <b>Mortalität</b>  |  |  | ↔      |
| <b>Morbidität</b>  |  |  | ↑↑     |
| <b>Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</b>    |  |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a  | LS-MWD: -0,81<br>[-1,35; -0,27]<br>p = 0,0038<br>Hedges' g: -0,50<br>[-0,82; -0,18]              | <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> | ↑↑     |
| <b>Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</b> |  |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a  | Differenz in Median: -30,3<br>[-46,9; -14,2]<br>p < 0,0001<br>Hedges' g: -0,38<br>[-0,70; -0,07] | <b>Kein Effekt</b>                             | ↔      |
| <b>Schweißreduktion um ≥ 50 % an Tag 29</b>                                  |  |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a  | RR: 0,60<br>[0,42; 0,85]<br>p = 0,0032   | <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> | ↑↑     |
| <b>Schweißreduktion um ≥ 75 % an Tag 29</b>                                  |  |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a  | RR: 0,49<br>[0,28; 0,87]<br>p = 0,0114   | <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> | ↑↑     |
| <b>Schweißreduktion um ≥ 90 % an Tag 29</b>                                  |  |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a  | RR: 0,38<br>[0,17; 0,87]<br>p = 0,0124   | <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> | ↑↑     |
| <b>HDSS-Verbesserung um ≥ 2 Punkte an Tag 29</b>                             |  |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a  | RR: 0,52<br>[0,26; 1,03]<br>p = 0,0542   | <b>Kein Effekt</b>                             | ↔      |
| <b>Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 29</b>                 |  |  |        |

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]  | Ausmaß des Zusatznutzens                             | Effekt |
|---|---|--|--------|
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a                                     | Differenz in Median: 0,0<br>[0,0; 0,0]<br>p = 0,0138<br>Hedges' g: -0,37<br>[-0,68; -0,06]    | <b>Kein Effekt</b>                                   | ↔      |
| <b>Absolute Veränderung der HDSS von Baseline bis Tag 15</b>    |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a                                     | Differenz in Median: -1,0<br>[-1,0; 0,0]<br>p = 0,0020<br>Hedges' g: -0,47<br>[-0,78; -0,16]  | <b>Kein Effekt</b>                                   | ↔      |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                       |   |  | ↑↑     |
| <b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29</b> |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a                                     | Differenz in Median: -5,0<br>[-6,0; -2,0]<br>p < 0,0001<br>Hedges' g: -0,60<br>[-0,91; -0,28] | <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>       | ↑↑     |
| <b>Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15</b> |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a                                     | Differenz in Median: -4,0<br>[-6,0; -1,0]<br>p = 0,0003<br>Hedges' g: -0,65<br>[-0,97; -0,34] | <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> | ↑↑     |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 6 Punkte an Tag 29</b>            |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a                                     | RR: 0,35<br>[0,21; 0,56]<br>p < 0,0001  | <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>    | ↑↑     |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 4 Punkte an Tag 29</b>            |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a                                     | RR: 0,44<br>[0,30; 0,65]<br>p < 0,0001  | <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>    | ↑↑     |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um ≥ 6 Punkte an Tag 15</b>            |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a                                     | RR: 0,42<br>[0,26; 0,68]  | <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>    | ↑↑     |

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]  | Ausmaß des Zusatznutzens                             | Effekt |
|---|---|--|--------|
|   | p = 0,0001  |  |        |
| <b>HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte an Tag 15</b>  |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a   | RR: 0,47<br>[0,31; 0,72]<br>p = 0,0003  | <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>    | ↑↑     |
| <b>Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 29</b>   |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a   | Differenz in Median: -2,0<br>[-4,0; -1,0]<br>p = 0,0034<br>Hedges' g: -0,44<br>[-0,75; -0,13] | <b>Kein Effekt</b>                                   | ↔      |
| <b>Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Tag 15</b>   |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a   | Differenz in Median: -3,0<br>[-5,0; -1,0]<br>p = 0,0016<br>Hedges' g: -0,52<br>[-0,83; -0,21] | <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>       | ↑↑     |
| <b>DLQI -Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte an Tag 29</b>   |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a   | RR: 0,66<br>[0,47; 0,92]<br>p = 0,0129  | <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>       | ↑↑     |
| <b>DLQI -Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte an Tag 15</b>   |   |  |        |
| Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a   | RR: 0,49<br>[0,32; 0,75]<br>p = 0,0005  | <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> | ↑↑     |
| <b>Sicherheit</b>   |   |  | ↔      |
| <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/> ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/> ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/> ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/> ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br/> Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko<br/> Quellen: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier</p> |   |  |        |



Die pivotale Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a zeigte konsistent Belege statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteile von Glycopyrronium im Vergleich zu Placebo in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, denen keine relevanten Nachteile in den Kategorien Mortalität und Sicherheit gegenüberstehen.

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

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

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

#### **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen.**

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

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                  | Ausmaß des Zusatznutzens                           |
|---|--|
| Erwachsene Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose | Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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](http://www.fachinfo.de).
2. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005; 172(1):69–75. doi: 10.1503/cmaj.1040708.
3. 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.
4. 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>.
5. 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.
6. 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.
7. 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>.
8. Hölzle E. Pathophysiology of sweating. *Curr Probl Dermatol* 2002; 30:10–22. doi: 10.1159/000060690.
9. Wohlrab J, Kreft B. Hyperhidrose – Ätiopathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Hautarzt* 2018; 69(10):857–69. doi: 10.1007/s00105-018-4265-8.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Clinical Study Report: Pharmacokinetics, local and systemic tolerability and local efficacy of ascending concentrations of glycopyrronium bromide (GPB) in a topical formulation in a placebo controlled, double blind study in subjects with axillary hyperhidrosis: Hyp-02/2015; 24.4.2019.
  14. 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 I and II Reports Phase 3b Part; Hyp1-18/2016; 5.2.2021.
  15. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Study Protocol: 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: Hyp1-18/2016; 26.7.2019.
  16. 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.
  17. 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>.
  18. 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](http://qbrexza.com/?_ga=2.4395955.181763684.1647845998-55645476.1647845998).
  19. Paik J. Sofpironium Bromide: First Approval. *Drugs* 2020; (80(18)):1981–6.
  20. 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.
  21. Heckmann Marc, Ceballos-Baumann Andrés O., Plewig Gerd. Botulinum Toxin A for Axillary Hyperhidrosis (Excessive Sweating) [Stand: 25.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200102153440704?articleTools=true>.

22. Food and Drug Administration (FDA). Naming of Drug Products Containing Salt Drug Substances; 2015 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/87247/download>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-333 Glycopyrroniumbromid zur topischen Behandlung der primären axillären Hyperhidrosis; 2022.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-066 Glycopyrronium zur Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose; 2022.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; 2022 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
26. Higgins et al. The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE; 2020 [Stand: 03.06.2022]. Verfügbar unter: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
27. Bundesministerium für Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V; 2019 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>.
28. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Statistical Analysis Plan: Study title: Pharmacokinetics, local and systemic tolerability and local efficacy of ascending concentrations of glycopyrronium bromide (GPB) in a topical formulation in a placebo controlled, double blind study in subjects with axillary hyperhidrosis: Protocol Number: Hyp-02/2015; 31.7.2017.
29. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Statistical Analysis Plan for interim analysis after the end of the dose confirming part (Phase 3a); Hyp1-18/2016; 7.10.2019.
30. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Statistical Analysis Plan for Interim and final analysis of the long-term part (Phase 3b); Hyp1-18/2016; 3.2.2022.
31. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Statistische Analysen: Phase 3a; 2022.
32. 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.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022. Version 6.1. Köln; 2022 [Stand: 12.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
34. ClinicalTrials.gov. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Assessment of Efficacy and Safety of Topical Administration of 1% Glycopyrronium Bromide (GPB) in Patients With Primary Axillary Hyperhidrosis and the Assessment of Long-term Efficacy and Safety of Topical Administration of 1% GPB Cream in Patients With Primary

- Axillary Hyperhidrosis: NCT03658616. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03658616> 2018 [Stand: 27.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01662951/full>.
35. Masur C, Soeberdt M, Kilic A, Knie U, Abels C. Safety and efficacy of topical formulations containing 0.5, 1 and 2% glycopyrronium bromide in patients with primary axillary hyperhidrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2020; 182(1):229–31. doi: 10.1111/bjd.18234.
36. Abels C, Soeberdt M, Kilic A, Reich H, Knie U, Jourdan C et al. A glycopyrronium bromide 1% cream for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial. *British journal of dermatology* 2021; 185(2):315–22. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02265266/full>.
37. Eudra CT, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. 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: 2017-004534-28, Hyp1-18/2016; 2018 [Stand: 27.05.2022]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004534-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004534-28).
38. ICTRP, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Phase 3a study to evaluate the efficacy and safety of 4-week treatment of the axillary skin 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: Hyp1-18/2016; 2018 [Stand: 27.05.2022]. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004534-28-GB>.
39. Cochrane Central, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Phase 3a study to evaluate the efficacy and safety of 4-week treatment of the axillary skin 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: EUCTR2017-004534-28-HU. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004534-28-HU> 2019 [Stand: 27.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01948281/full>.
40. ClinicalTrials.gov, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Investigation of Ascending Concentrations of Glycopyrronium Bromide (GPB) in a Topical Formulation in Subjects With Axillary Hyperhidrosis: NCT03037788, Hyp-02/2015|2015-005570-38; 2017 [Stand: 27.05.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037788>.
41. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Study Protocol: Pharmacokinetics, local and systemic tolerability and local efficacy of ascending concentrations of glycopyrronium bromide (GPB) in a topical formulation in a placebo controlled, double blind study in subjects with axillary hyperhidrosis: Hyp-02/2015; 14.3.2017.

42. 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>.
43. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Laboratory Manual Version Final 2 2019.
44. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Validation Report: Validation of the appropriateness of glass vials for the quantitative determination of the sweat mass considering various storage and transport conditions. 2021.
45. Mapi SAS. Linguistic Validation Certificate Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS); 2018.
46. Mapi SAS. International Hyperhidrosis Society, Übersetzung Schweregradskala für Hyperhidrose (HDSS); 2018.
47. Kowalski JW, Eadie, N, Dagget, S, Lai PY. Validity and reliability of the Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS): P198. J Am Acad Dermatol 2004; (50):51.
48. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC-H, Lynde C, Lupin M et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg 2007; 33(8):908–23. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33192.x.
49. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. Statistische Analysen: Phase 3b; 2022.
50. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: GPB 10 mg/g Cream CTD; 6.5.2022.
51. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel. 2.7.4 Summary of Clinical Safety: GPB 10 mg/g Cream CTD; 6.5.2022.



**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | PubMed   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.06.2022   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Keine Einschränkung  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (((((Glycopyrronium) OR (Glycopyrronium bromide)) OR (Glycopyrronii bromidum)) OR (Glycopyrrolate)) OR (WO3970)) OR (NVA237)   | 1.822           |
| 2                      | (((((hyperhidrosis[MeSH Terms])) OR (axillary hyperhidrosis[Title/Abstract])) OR (primary hyperhidrosis[Title/Abstract])) OR (severe hyperhidrosis[Title/Abstract]))   | 4.091           |
| 3                      | ((((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (controlled clinical trial[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (placebo[Title/Abstract])) OR (clinical trials as topic[MeSH Terms:noexp])) OR (randomly[Title/Abstract])) OR (trial[Title])) | 1.462.052       |
| 4                      | (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])   | 5.010.889       |
| 5                      | (#3) NOT (#4)  | 1.345.441       |
| 6                      | ((#1) AND (#2)) AND (#5)   | 24              |

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Embase   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.06.2022   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Keine Einschränkung  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2020 revision); Embase.com format (Lefebvre, C.; Glanville, J.; Briscoe, S.; Featherstone, R.; Littlewood, A.; Marshall, C. et al. (2022): Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins, JPT.; Thomas, J.; Chandler, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, MJ.; Welch, VA. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Online verfügbar unter <a href="https://training.cochrane.org/handbook">https://training.cochrane.org/handbook</a> , zuletzt geprüft am 02.06.2022.) |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (('glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium) AND ('bromide'/exp OR bromide) OR glycopyrronii) AND bromidum OR 'glycopyrrolate'/exp OR glycopyrrolate OR wo3970 OR 'nva237'/exp OR nva237  | 8.105           |
| 2                      | hyperhidrosis'/exp OR hyperhidrosis  | 22.271          |
| 3                      | axillary AND hyperhidrosis:ti,ab   | 1.078           |
| 4                      | primary AND hyperhidrosis:ti,ab  | 1.186           |
| 5                      | severe AND ('hyperhidrosis'/exp OR hyperhidrosis)  | 2.957           |
| 6                      | #2 OR #3 OR #4 OR #5   | 22.271          |
| 7                      | 'randomized controlled trial'/de   | 712.506         |
| 8                      | 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'   | 907.040         |
| 9                      | random*:ti,ab,tt   | 1.792.989       |
| 10                     | 'randomization'/exp OR 'randomization'   | 126.996         |
| 11                     | 'intermethod comparison'/exp OR 'intermethod comparison'   | 285.628         |
| 12                     | placebo:ti,ab,tt   | 342.227         |
| 13                     | compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt  | 588.823         |
| 14                     | (evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)  | 2.502.761       |
| 15                     | (open NEXT/1 label):ti,ab,tt   | 96.834          |
| 16                     | ((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt   | 258.787         |
| 17                     | 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'   | 196.019         |
| 18                     | (parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt  | 29.423          |
| 19                     | crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt  | 116.827         |
| 20                     | ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt   | 419.518         |
| 21                     | assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt  | 448.176         |

|    |   |           |
|----|---|-----------|
| 22 | (controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt   | 416.917   |
| 23 | volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt   | 269.685   |
| 24 | 'human experiment'/exp OR 'human experiment'  | 579.798   |
| 25 | trial:ti,tt   | 365.725   |
| 26 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25  | 5.834.324 |
| 27 | ((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/exp OR 'comparative study' OR 'controlled study'/exp OR 'controlled study' OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)   | 2.826     |
| 28 | 'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical study'/exp OR 'controlled clinical study' OR 'controlled study'/exp OR 'controlled study' OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)   | 328.136   |
| 29 | 'case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)   | 19.755    |
| 30 | 'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)  | 210.167   |
| 31 | nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt  | 17.812    |
| 32 | 'random field*':ti,ab,tt  | 2.669     |
| 33 | ('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt   | 1.556     |
| 34 | review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt   | 983.921   |
| 35 | 'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)  | 41.880    |
| 36 | 'update review':ab  | 123       |
| 37 | (databases NEAR/5 searched):ab  | 54.574    |
| 38 | (rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND ('animal experiment'/exp OR 'animal experiment') | 1.161.200 |
| 39 | ('animal experiment'/exp OR 'animal experiment') NOT ('human experiment'/exp OR 'human experiment' OR 'human'/exp OR 'human')   | 2.160.186 |
| 40 | #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39   | 3.839.377 |
| 41 | #26 NOT #40   | 5.190.781 |
| 42 | #1 AND #6 AND #41   | 57        |

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | The Cochrane Library   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Cochrane ( <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a> ) |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.06.2022   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Keine Einschränkung  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keiner verwendet   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe*</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Glycopyrronium   | 1.090           |
| 2                      | Glycopyrronium bromide   | 678             |
| 3                      | Glycopyrronii bromidum   | 0               |
| 4                      | Glycopyrrolate   | 1.096           |
| 5                      | WO3970   | 0               |
| 6                      | NVA237   | 159             |
| 7                      | Axhidrox   | 0               |
| 8                      | #1 OR #2 OR #4 OR #6   | 1.896           |
| 9                      | MeSH descriptor: [Hyperhidrosis] explode all trees   | 279             |
| 10                     | (hyperhidrosis):ti,ab,kw   | 919             |
| 11                     | (axillary hyperhidrosis):ti,ab,kw  | 207             |
| 12                     | (primary hyperhidrosis):ti,ab,kw   | 396             |
| 13                     | (severe hyperhidrosis):ti,ab,kw  | 176             |
| 14                     | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13   | 949             |
| 15                     | #8 AND #14   | 56              |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|  |  |                |
|--|--|----------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b>   | ClinicalTrials.gov   |                |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>  |                |
| <b>Datum der Suche</b>   | 27.05.2022   |                |
| <b>Suchstrategie</b>   |  |                |
| <b>#</b>   | <b>Suchbegriffe*</b>   | <b>Treffer</b> |
| 1  | Glycopyrronium* OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrronii bromidum OR Glycopyrrolate** OR WO3970 OR NVA237 AND Hyperhidrosis*** | 12             |
| * Der Suchbegriff schließt als Synonym Qbreza mit ein.<br>** Der Suchbegriff schließt folgende Synonyme mit ein: Robinul, Cuvposa, Glycate, Seebri.<br>*** Der Suchbegriff schließt folgende Synonyme mit ein: excessive sweating, hyperhidrosis |  |                |

|   |   |                |
|---|---|----------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b>  | EU Clinical Trials Register   |                |
| <b>Internetadresse</b>  | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a> |                |
| <b>Datum der Suche</b>  | 27.05.2022  |                |
| <b>Suchstrategie</b>  |   |                |
| <b>#</b>  | <b>Suchbegriffe*</b>  | <b>Treffer</b> |
| 1   | Glycopyrronium* AND Hyperhidrosis   | 3              |
| 2   | Glycopyrronium bromide AND Hyperhidrosis  | 1              |
| 3   | Glycopyrronium AND axillary hyperhidrosis   | 3              |
| 4   | Glycopyrronium AND primary hyperhidrosis  | 3              |
| 5   | Glycopyrronium AND severe hyperhidrosis   | 1              |
| Treffer gesamt  |   | 11**           |
| <p>Es wurden nur Synonyme und Schreibweisen kombiniert, zu denen es Treffer in der Datenbank gab. Die Ergebnisse jeder einzelnen Suche wurden einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt.<br/> * Zusätzlich wurden folgende Synonyme für Glycopyrronium getestet: Glycopyrrolate, WO3970, NVA237 (jeweils 0 Treffer).<br/> ** Die Ergebnisse jeder einzelnen Suche wurden einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt.</p> |   |                |

|  |  |                |
|--|--|----------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal  |                |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://apps.who.int/trialsearch/">https://apps.who.int/trialsearch/</a>  |                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 27.05.2022   |                |
| <b>Suchstrategie</b>                                 |  |                |
| <b>#</b>   | <b>Suchbegriffe*</b>   | <b>Treffer</b> |
| 1  | (Hyperhidrosis OR axillary hyperhidrosis OR primary hyperhidrosis OR severe hyperhidrosis [in the Titel]) AND (Glycopyrronium OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrronii bromidum OR Glycopyrrolate OR WO3970 OR NVA237 [in the Intervention]) | 2              |

|   |   |                |  |
|---|---|----------------|--|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b>    | European Medicines Agency Clinical Data   |                |  |
| <b>Internetadresse</b>                                  | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home">https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home</a> |                |  |
| <b>Datum der Suche</b>                                  | 27.05.2022  |                |  |
| <b>Suchstrategie</b>                                    |   |                |  |
| <b>#</b>  | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Treffer</b> |  |
| 1   | Glycopyrronium*   | 0              |  |
| 2   | Glycopyrronium bromide*   | 0              |  |
| 3   | Glycopyrronii bromidum*   | 0              |  |
| 4   | Glycopyrrolate*   | 0              |  |
| 5   | WO3970*   | 0              |  |
| 6   | NVA237*   | 0              |  |
| 6   | Axhidrox**  | 0              |  |
| Treffer gesamt  |   | 0              |  |
| * Eingabe in Advanced search, active substance name/INN |   |                |  |
| ** Eingabe in Advanced search, product name             |   |                |  |

|  |   |                  |                |
|--|---|------------------|----------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b> | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen   |                  |                |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> |                  |                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 27.05.2022  |                  |                |
| <b>Suchstrategie</b>                                 |   |                  |                |
| <b>#</b>   | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Felder</b>    | <b>Treffer</b> |
| 1  | Glycopyrronium OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrronii bromidum OR Glycopyrrolate OR WO3970 OR NVA237  | Textfelder       | 29             |
| 2  | Glycopyrronium OR Glycopyrronium bromide OR Glycopyrronii bromidum OR Glycopyrrolate OR WO3970 OR NVA237  | Active Substance | 50             |
| 3  | #1 OR #2 AND (Hyperhidrosis OR axillary Hyperhidrosis OR primary Hyperhidrosis OR severe Hyperhidrosis [Textfelder])  |                  | 4              |



|   |   |                |
|---|---|----------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b>  | Internetseite des G-BA  |                |
| <b>Internetadresse</b>  | <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/</a> |                |
| <b>Datum der Suche</b>  | 27.05.2022  |                |
| <b>Suchstrategie</b>  |   |                |
| <b>#</b>  | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Treffer</b> |
| 1   | Glycopyrronium UND Hyperhidrose   | 2              |
| 2   | Glycopyrronium bromid UND Hyperhidrose  | 1              |
| 3   | Glycopyrrolat UND Hyperhidrose  | 3              |
| Treffer gesamt  |   | 6*             |
| * Die Ergebnisse jeder einzelnen Suche wurden einzeln exportiert und anschließend um Duplikate bereinigt. |   |                |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register           | Trefferzahl   | Ausgeschlossene Einträge | Eingeschlossene Einträge |
|--------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 12            | 10                       | 2                        |
| EU-CTR             | 11            | 10                       | 1                        |
| ICTRP              | 2             | 1                        | 1                        |
| EMA Clinical Data  | 0             | 0                        | 0                        |
| PharmNet.Bund      | 4             | 3                        | 1                        |
| G-BA               | 6             | 6                        | 0                        |
| <b>Summe</b>       | $\Sigma = 35$ | $\Sigma = 30$            | $\Sigma = 5$             |

| #                  | Quelle  | Ausschlussgrund |
|--------------------|---|-----------------|
| Clinicaltrials.gov |   |                 |
| 1                  | Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel Therapeutics, Inc.: Assessment of Safety, Tolerability and Efficacy of 1% GPB Cream Versus Qbrexza® (Glycopyrronium) Cloth 2.4% Under Maximum-Use Conditions in Subjects With Primary Axillary Hyperhidrosis. NCT04159610, GPBBR-02/2019. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159610</a> . | A6              |
| 2                  | Journey Medical Corporation: A Dose-Ranging Study of the Effect of Glycopyrrolate in Subjects With Axillary Hyperhidrosis. NCT02016885, DRM04-HH01. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016885</a> .   | A2              |
| 3                  | Journey Medical Corporation: A Study of Glycopyrronium Cloth, 2.4% in Patients With Palmar Hyperhidrosis. NCT03880266, DRM04-HH10. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880266</a> .  | A1              |
| 4                  | Journey Medical Corporation: Comparator Study of the Effect of Glycopyrrolate and Glycopyrronium in Subjects With Axillary Hyperhidrosis. NCT02129660, DRM04-HH02. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129660</a> .  | A2              |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|   |  |    |
|---|--|----|
| 5   | Journey Medical Corporation: Long-term Safety Study of Glycopyrronium in Subjects With Primary Axillary Hyperhidrosis. NCT02553798, DRM04-HH06. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553798</a> .  | A2 |
| 6   | Journey Medical Corporation: Study of Glycopyrronium in Axillary Hyperhidrosis. NCT02530281, DRM04-HH04 2015-002052-27. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530281</a> .  | A2 |
| 7   | Journey Medical Corporation: Study of Glycopyrronium in Subjects With Axillary Hyperhidrosis. NCT02530294, DRM04-HH05 2015-002053-35. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530294</a> .  | A2 |
| 8   | Pariser, Robert J., M.D. Virginia Clinical Research, Inc.: An Open Label Study for Palmar Hyperhidrosis. NCT04906655, PQb-001. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906655</a> .   | A1 |
| 9   | Thomas Jefferson University: Excessive Sweating Caused by Antidepressants: Measurement and Treatment With Glycopyrrolate (AIDES-G). NCT01588717, AIDES-G. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588717</a> .  | A1 |
| 10  | University of Utah: Qbrexza Cloths for Hyperhidrosis of Amputation Sites. NCT04924036, IRB_00139912. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924036</a> .   | A2 |
| EU Clinical Trials Register                                   |  |    |
| 11  | Dermira, Inc.: A Phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy and safety study of DRM04 in subjects with axillary hyperhidrosis. 2015-002052-27, DRM04-HH04. Hg. v. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002052-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002052-27</a> , zuletzt geprüft am 02.03.2022. | A2 |
| 12  | Dermira, Inc.: An open-label study assessing long-term safety of DRM04 in subjects with primary axillary hyperhidrosis. 2015-002163-42, DRM04-HH06. Hg. v. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002163-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002163-42</a> , zuletzt geprüft am 02.03.2022.                            | A2 |
| International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |  |    |
| 13  | University of Utah: Qbrexza Cloths for Hyperhidrosis of Amputation Sites., IRB_00139912. Hg. v. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04924036">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04924036</a> .  | A2 |
| PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen                           |  |    |
| 14  | Dermira, Inc.: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy and safety study of DRM04 in subjects with axillary hyperhidrosis. 2015-002052-27. Online verfügbar unter <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__</a> .  | A2 |
| 15  | Dermira, Inc.: An open-label study assessing long-term safety of DRM04 in subjects with primary axillary hyperhidrosis. 2015-002163-42. Online verfügbar unter <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__</a> .   | A2 |

|                        |   |    |
|------------------------|---|----|
| 16                     | Riemser Arzneimittel AG: Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Prospective Multi-Centre Phase III Trial To Assess The Efficacy And Safety Of Methanthelinium Bromide (Vagantin®) In The Treatment Of Focal Palmar-Axillary Hyperhidrosis. 2007-007055-13. Online verfügbar unter <a href="https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__">https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__</a> . | A2 |
| Internetseite des G-BA |   |    |
| 17                     | Janssen-Cilag GmbH (2021): 2021-02-26_Modul4A_Esketamin. Online verfügbar unter <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4489/2021-02-26_Modul4A_Esketamin.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4489/2021-02-26_Modul4A_Esketamin.pdf</a> , zuletzt geprüft am 02.03.2022.  | A1 |
| 18                     | Proveca Limited (2018): 2018-04-01_Modul1_Glycopyrroniumbromid. Online verfügbar unter <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2354/2018-04-01_Modul1_Glycopyrroniumbromid.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2354/2018-04-01_Modul1_Glycopyrroniumbromid.pdf</a> , zuletzt geprüft am 02.03.2022.   | A1 |
| 19                     | Proveca Limited (2018): 2018-04-01-Modul4A-Glycopyrroniumbromid. Online verfügbar unter <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2357/2018-04-01-Modul4A-Glycopyrroniumbromid.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2357/2018-04-01-Modul4A-Glycopyrroniumbromid.pdf</a> .   | A1 |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a Teil (NCT03658616, EudraCT 2017-004534-28)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><b>Ziel</b></p> <p>Das Ziel dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der topischen Anwendung von 1 % GPB-Creme (Kurzform GP) über einen Zeitraum von vier Wochen mit Placebo bei schwerer primärer axillärer Hyperhidrose. Im Anschluss an den Teil 3a Teil der Studie fand eine Teil 3b Studie zur Überprüfung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von GP zur Behandlung der primären, axillären Hyperhidrose statt.</p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Bestätigung der Wirksamkeit der 1 % Dosierung von GP im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 18 – 65 Jahren mittels gravimetrischer Messung der Reduktion der Schweißproduktion nach vier Wochen gegenüber dem Baselinewert.</p> <p><b>Sekundäres Studienziel</b></p> <p>Vorrangige sekundäre Studienziele waren die Analyse des prozentualen Anteils an Respondern mittels HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) und der absoluten Änderung im HydroQoL (Hyperhidrosis Quality of Life) Index.</p> <p><b>Fragestellung</b></p> <p>Ist eine Behandlung von Patienten mit schwerer primärer, axillärer Hyperhidrose (Alter: 18 – 65 Jahre) mit 1 % GPB-Creme gegenüber Placebo überlegen?</p> <p><b>Hypothese</b></p> <p>Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt gegenüber dem Baselinewert ist für die GP-Gruppe und die Placebo-Gruppe gleich.</p> <p>Alternative Hypothese: Änderung für den primären Endpunkt gegenüber dem Baselinewert ist für die GP-Gruppe und die Placebo-Gruppe unterschiedlich.</p> <p>Eine Überlegenheit von GP gegenüber Placebo liegt vor, wenn die Nullhypothese verworfen wird und die absolute Änderung in der GP-Gruppe größer ist als in der Placebo-Gruppe.</p> |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |   |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, doppelblinde-Studie mit paralleler Gruppenzuteilung</p> <p><b>Allokation:</b> randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuteilungsverhältnis 1 : 1 zu GP (1 % Creme, einmal täglich) oder Placebo Creme (einmal täglich)</li> </ul> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 28 Tage</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienphasen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweiwöchige Auswaschphase</li> <li>• Dreitägige Gravimetrie- (GM-) Screeningphase</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vierwöchige Behandlungsphase</li> </ul> <b>Design:</b> parallel, Placebo-kontrolliert<br><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch<br><b>Phase:</b> 3a<br><p>Am Ende der Studie (Tag 29/V5a/EOTa) wurde allen Patienten eine Behandlung mit GP in der anschließenden offenen Langzeit-Studie (Teil 3b) angeboten, unabhängig davon welche Behandlung sie in der Teil 3a erhalten hatten.</p>   |
| <b>3b</b>         | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Die finale Version 2.0. des Studienprotokoll vom 26.07.2019 enthielt im Vergleich zur Originalversion vom 06.03.2018 folgende relevante Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer Sicherheits-Visite zum Follow up in Woche 76.</li> <li>• Dokumentation von Arzneimitteln, die möglicherweise die Schweißproduktion beeinflussten.</li> <li>• Änderung der geplanten Studienzentren von 25 auf 40.</li> <li>• Ergänzung weiterer Sicherheitsendpunkte und deren Auswertungen.</li> <li>• Anpassung der Ausschlusskriterien.</li> <li>• Anwendung von Aluminiumfreien Deodorants nach vier Behandlungswochen erlaubt.</li> <li>• Ergänzung zur Bewertung der Rauchgewohnheiten.</li> <li>• Ergänzung, dass Patienten mit HDSS &lt; 3 bei Visite 2a/b oder bei Baseline als Screening-Versager eingestuft wurden.</li> </ul>  |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten   |  |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten  | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostizierte schwere, primäre axilläre Hyperhidrose mit einem HDSS Score von 3 oder 4.</li> <li>2. Nachweis einer Schweißproduktion von mindestens 50 mg in jeder Achselhöhle mittels Gravimetrie bei einer Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit, die für mindestens 5 min dem normalen, regionalen Klima entsprach (vorherige mindestens 30-minütige Akklimatisierung der Patienten in dem Raum).</li> <li>3. Männer und Frauen im Alter von 18 – 65 Jahren zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung und mit einem BMI von 18 – 32 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Korrigiertes QT (QT<sub>c</sub>) ≤ 450 msec, oder &lt; 480 msec bei Patienten mit Schenkelblock.</li> <li>5. Negativer Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings bei Frauen im gebärfähigen Alter.</li> <li>6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten für mindestens drei Monatszyklen vor der ersten Dosis, während der Studie und für einen Zyklus nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine geeignete Methode zur Kontrazeption oder Geburtenkontrolle verwenden (Fehlerrate &lt; 1% pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung). Außerdem Aufklärung über die potenziellen Risiken einer</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Schwangerschaft während der Teilnahme an der Studie. Abstinenz wurde nur dann als echte Abstinenz akzeptiert, wenn sie mit dem üblichen Lebensstil der Patientin vereinbar war (periodische Abstinenz z. B. kalendarische, ovulationsbedingte, symptothermale, postovulationsbedingte Methoden und Entzug war keine akzeptable Methode der Empfängnisverhütung. Postmenopausale (keine Menstruation seit mindestens 1 Jahr ohne alternative medizinische Ursache) oder mit chirurgischen Methoden sterilisierte Patientinnen (Eileiterunterbindung, Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie) können eingeschlossen werden.</p> <p>7. Fähigkeit, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen, einschließlich der Blutentnahmen.</p> <p>8. Fähigkeit, Art, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen und aufgrund der Fakten die Entscheidung zu treffen, freiwillig der Teilnahme und den Bestimmungen der Studie zu zustimmen sowie die Einverständniserklärung ordnungsgemäß zu unterzeichnen.</p> <p>9. Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase &lt; 2x ULN, alkalische Phosphatase und Bilirubin ≤ 1,5x ULN beim Screening (freies Bilirubin ≥ 1,5x ULN führt nicht direkt zum Studienabbruch, wenn im Bilirubin-Fraktionstest das Ergebnis für direktes Bilirubin bei &lt; 35 % liegt).</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b><br/>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte Allergie gegenüber einer Komponente des Prüfsubstrats.</li> <li>2. Hypersensitivität gegenüber Glycopyrronium (Glycopyrrolat).</li> <li>3. Sekundäre Hyperhidrose, z. B. Hyperhidrose, als Folge einer anderen Erkrankung einschließlich Hyperthyreose, Lymphome, Malaria und klimakterische Hyperhidrose.</li> <li>4. Frühere chirurgische Behandlung der Hyperhidrose, einschließlich Sympathektomie, chirurgische Entfernung der Schweißdrüsen, Kürettage des subkutanen Gewebes und Ultraschallchirurgie.</li> <li>5. Botulinumtoxin-Behandlung der axillären Hyperhidrose innerhalb der letzten vier Monate.</li> <li>6. Bestehende oder in der Vorgeschichte neuromuskuläre Erkrankung.</li> <li>7. Winkel-Verschluss-Glaukom oder dessen Ausprägung (Engwinkelglaukom).</li> <li>8. Pilzinfektionen, andere Hautinfektionen und andere Hautkrankheiten, einschließlich Infektionen an den vorgesehenen Applikationsstellen in beiden Achselhöhlen.</li> <li>9. Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Thyreotoxikose und Männer mit einem Harnverhalt, der aufgrund einer Prostatahypertrophie eine Katheterisierung erfordert, oder mit schweren obstruktiven Symptomen einer Prostatahypertrophie.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>10. Erhebliche Herzrhythmusstörungen wie tachykardes Vorhofflimmern und sehr häufige Extrasystolen.</p> <p>11. Unkontrollierter Diabetes mellitus.</p> <p>12. Niereninsuffizienz (einschließlich Gilbert's Syndrom)</p> <p>13. Asthma oder chronische Bronchitis akut oder in der Anamnese.</p> <p>14. Ileus, gastrointestinale Stenose, ausgeprägte chronisch entzündliche Darmerkrankung oder toxisches Megakolon in der Anamnese.</p> <p>15. Epilepsie.</p> <p>16. Bestehende, mögliche oder geplante Schwangerschaft oder Stillen während des Studienzeitraums.</p> <p>17. Einnahme nicht zulässiger Begleitmedikationen oder nichtzulässige Behandlungen.</p> <p>18. Verwendung eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger war) oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor der geplanten ersten Dosierung.</p> <p>19. Psychische oder kognitive Störung, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigt, nach Aufklärung in die Teilnahme an der Studie einzuwilligen oder die festgelegten Prozeduren der Studie zu befolgen.</p> <p>20. Seropositiv für Hepatitis B oder C Virus oder HIV 1 oder 2.</p> <p>21. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten drei Jahren.</p> <p>22. Jeder Zustand oder jede Situation, die nach Meinung des Prüfarztes oder anderer Prüfer die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt haben könnte.</p> <p>23. Mitarbeiter des Sponsors oder dessen Vertreter; Mitarbeiter oder Verwandte des Prüfers.</p> <p>24. Offizielle oder rechtmäßige Einweisung in eine offizielle Einrichtung oder Einweisung in eine Einrichtung aufgrund einer gerichtlichen oder verwaltungsbehördlichen Anordnung.</p> <p>25. Neurologische Untersuchung mit einem Ergebnis von mehr als 1 (d.h. 2 oder 3).</p> <p>26. Kaliumchlorid-Behandlung.</p> <p>27. Gestörte Blut-Hirn-Schranke, z. B. aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas (innerhalb von einem Jahr vor dem Screening) oder aufgrund von Chemotherapie, Strahlentherapie, chirurgische Schädelöffnung oder i.v. Drogenkonsum.</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Koordinierender Studienarzt: Prof. Dr Rolf-Markus Szejmies, Klinikum Vest GmbH, Recklinghausen, Deutschland</p> <p>Zentren in Deutschland, Österreich, Polen, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Dänemark, Schweden (in Österreich wurden keine Patienten eingeschlossen)</p> <p>CRO für Projektmanagement, Monitoring, Biostatistik und Datenmanagement: FGK Clinical Research GmbH, München, Deutschland</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 5                 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Einmal täglich abends 1 % GPB oder Placebo Creme aufgetragen in jede Achselhöhle.</p> <p><b>Wirkstoff INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 % GPB-Creme (aktive Substanz: Glycopyrronium, Hilfsstoffe: Macrogol 20 Glycerinmonostearat, Glycerinmonostearat 40-55, Cetostearylalkohol, Octyldodecanol, Benzylalkohol, Propylenglykol, Zitronensäure, Natriumcitrat, gereinigtes Wasser)</li> <li>• Lagerung bei Raumtemperatur &lt; 30 C°</li> </ul> <p><b>Komparator INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo angepasst an GP-Creme</li> <li>• Die Placebo Creme war im Hinblick auf Aussehen, Zusammensetzung der Hilfsstoffe und Verpackung identisch mit der 1 % GPB-Creme.</li> </ul> <p>Die Studienmedikation wurde in einem Dispenser mit ungefähr 150 Einzeldosen je 0,27 g zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Creme (GP oder Placebo-Creme) sollte beginnend an Tag 1a (erster Tag der vierwöchigen doppelblinden Studienphase) einmal täglich abends in jede Achselhöhle aufgetragen werden.</p> <p>Die Patienten wurden angewiesen, bei jeder Anwendung den Spenderknopf zweimal zu betätigen, um 2 x 0,27 g (0,54 g) Creme je Achselhöhle zu entnehmen, d.h. insgesamt 1,08 g Creme je Anwendungstag.</p> <p><b>Dauer der Behandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vier Wochen (28 Tage)</li> <li>• Eintritt in offene Langzeit-Studie der Teil 3b möglich</li> </ul> <p><b>Nichtzulässige Medikationen, vorherige und Begleitmedikationen</b></p> <p><i>Nichtzulässige Medikationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamente, die die Schweißproduktion anregen, waren ab einem Zeitraum von 21 Tagen vor Beginn der Studie bis zum Ende der Studie (Woche 72 einschließlich Phase 3 b) verboten.</li> <li>• Die Verwendung von Cholinergika, Anticholinergika, Antitranspirantien, Deodorantien und Muskelrelaxantien war ab dem Screening (Antitranspirantien ≥ 20% aluminiumhaltige Verbindungen) oder ab 1 Woche vor dem GM-Screening (Antitranspirantien &lt; 20% aluminiumhaltige Verbindungen, Cholinergika, Anticholinergika und Muskelrelaxantien) waren ab 1 Woche vor dem GM-Screening bis zum Tag 29 nicht erlaubt. Danach war die Verwendung von aluminiumfreien Deodorants erlaubt.</li> <li>• Der Einsatz von Antibiotika war ab der ersten Behandlung bis Tag 29 (Ende der Behandlung) nicht erlaubt.</li> <li>• Die Verwendung von Botulinumtoxin zur Behandlung der axillären Hyperhidrose in den letzten 4 Monaten führte zum Ausschluss von der Studie.</li> </ul> <p><i>Vorherige Medikationen und Begleitmedikationen</i></p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Einsatz von oralen Kontrazeptiva war nur erlaubt, wenn mit der Eingabe mindestens drei Monate (drei Monatszyklen) vor der ersten Applikation der Studienmedikation begonnen wurde und während der gesamten Studie beibehalten wurde.</li> <li>• Antidepressiva waren nur erlaubt, wenn mindestens drei Monate vor dem Screening eine stabile Dosierung vorlag und sowohl das Produkt und die Dosierung während der gesamten Studie beibehalten wurden.</li> <li>• Alle vorhergehenden Medikationen innerhalb von 3 Wochen vor Studienbeginn (Tag 1) sowie aus Sicht des Prüfers relevante Medikationen wurden im eCRF dokumentiert.</li> <li>• Alle Begleitmedikationen, d.h. (Medikamente, die bei Studienbeginn eingenommen wurden und die während der Studie zusätzlich zur Studienmedikation eingenommen wurden, wurden im eCRF dokumentiert unter Angabe von täglicher Dosis, Art der Verabreichung sowie Datum und Uhrzeit der Verabreichung.</li> </ul>   |
| <b>6</b>          | Zielkriterien   |   |
| <b>6a</b>         | <p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p><b>Wirksamkeit</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis Tag 29 (% Responder)</li> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 29</li> <li>• Absolute Änderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29 (nach Behandlungsgruppe)</li> <li>• Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Tag 29</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> und <math>\geq 90\%</math> an Tag 29 (% Responder)</li> <li>• Absolute Veränderung im HDSS von BL bis Tag 29</li> <li>• Absolute Veränderung im HDSS von BL bis Tag 15</li> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von Baseline bis Tag 15 (% Responder)</li> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Tag 15</li> <li>• Absolute Veränderung in HidroQoL von BL bis Tag 29 (nach Behandlungsgruppe)</li> <li>• Absolute Veränderung in DLQI von BL bis Tag 15</li> <li>• Absolute Veränderung in DLQI Fragebogen von BL bis Tag 29</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit, Schweregrad und Verhältnis von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), behandlungsbedingten UE, vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (SUSAR) und Studienabbrüche wegen UE</li> <li>• Lokale Verträglichkeit am Applikationsort</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• 12-Kanal-EKG</li> <li>• Neurologische Untersuchung</li> <li>• Laborwerte (hämatologisch und chemisch, Urinanalyse)</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fünf planmäßige Visiten an <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag -21a (V1a)</li> <li>○ Tag -7a - -4a (V2a)</li> <li>○ Tag 1a (V3a/BL)</li> <li>○ Tag 15 (V4a)</li> <li>○ Tag 29 (V5a/EOTa)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Screening-Visite 1a (V1a/Tag -21a):</u><br/>Bestimmung von BMI, KOF, Schwangerschaftstest, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, 12-Kanal EKG, Laborwerte, Urinanalyse, Serologie (HBV, HCV, HIV), vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, Raucherstatus, UE</p> <p><u>Screening-Visite 2a (V2a/Tag -7a - -4a):</u><br/>Schweißproduktion mittels GM, HDSS, HidroQoL, vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, Raucherstatus, neurologische Untersuchung, UE</p> <p><u>Ausgabe und Zurücknahme des Dispensers</u><br/>Während der Baseline-Visite 3 (V3a/Tag 1a (BL)) wurde der Dispenser mit der Studienmedikation ausgegeben und dieser wurde bei der Visite 5 (V5a/Tag 29a (EOTa)) oder vorzeitigem Studienabbruch zurückgenommen. Patienten, die von der Teil 3a Studie in die Langzeitbeobachtung (3b Part) wechselten, erhielten an Tag 29 einen neuen Dispenser.</p> <p><u>Fortlaufend durch den Patienten (Tag 1a – Tag 29)</u><br/>Einmal täglich Applikation der Studienmedikation</p> <p><u>Erhebungen durch den Prüfarzt oder das Pflegepersonal während der doppelblinden Phase der Studie (V3a – V5a)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweißproduktion mittels GM bei V3a und V5a</li> <li>• Laborwerte, Urinanalyse, HDSS, DLQI, HidroQoL, vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, Raucherstatus, lokale Verträglichkeit, neurologische Untersuchung, UE, Patiententagebuch bei jeder Visite</li> <li>• Messung der behandelten Fläche und Berechnung der Größe der Oberfläche der Achselhöhle (nur V5a).</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend  |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | <p>Die Fallzahlbestimmung basierte auf vorläufigen Ergebnissen der Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase 1b Studie zur Pharmakokinetik, lokalen und systemischen Verträglichkeit und lokale Wirksamkeit ansteigender Konzentrationen von GP bei Patienten mit axillärer Hyperhidrose.</p> <p>Eine Fallzahl von N = 63 je Gruppe sollte ausreichen, um für den primärer Endpunkt im zweiseitigen T-Test eine Effektstärke</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>von 0,5 mit einer Power von 0,9 und einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.</p> <p>Unter Berücksichtigung von Studienabbruchern (ca. 15 %) wurde eine Fallzahl von N = 75 je Gruppe berechnet.</p>  |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Die Studie bestand aus zwei Teilen, einer Teil 3a zur Bestätigung der Dosis und einer Teil 3b als Langzeit-Studie. Nach dem Teil 3a erfolgte eine präspezifizierte Interimsanalyse. Die Ethikkommission, der Sponsor, die Aufsichtsbehörden oder der Leiter der klinischen Prüfungen konnten bei einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis die gesamte Studie abbrechen. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Studie sollten die Probanden unverzüglich informiert werden und eine angemessene Therapie erhalten.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten.</li> <li>• Hohe Abbruchquote.</li> <li>• Neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die die Ziele der Studie ungültig/nicht mehr durchführbar machen.</li> <li>• Unzureichender Einschluss von Patienten.</li> <li>• Unvertretbares Risiko und/oder Toxizität in der Nutzen-Risiko-Analyse (gemäß Entscheidung des Vertreters des Sponsors); z. B. wenn beim Auftreten von UE, die in ihrer Art, Schwere, Dauer oder Häufigkeit im Verhältnis zum bisherigen Sicherheitsprofil nicht bekannt sind (wesentliche Änderungen in der Nutzen-Risiko-Abwägung), und deshalb medizinische und/oder ethische Gründe gegen die weitere Durchführung der Studie sprechen.</li> <li>• Ersuchen des Sponsors oder der Aufsichtsbehörde, z. B. als Folge einer Inspektion, Ethikkommission zieht Zustimmung zurück.</li> <li>• Entzug der Herstellungserlaubnis.</li> </ul> |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |   |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Computergenerierte zentrale, permutierte Block-Randomisierung ohne Stratifizierung  |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | <p>Die Patienten wurden zentral über eine computergenerierte Randomisierungsliste im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu GP-Creme oder Placebo-Creme randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung.</p> <p>Um innerhalb der Zentren eine ausgewogene Behandlungszuteilung zu gewährleisten, wurden die Dispenser an jedes Studienzentrum als Vielfaches der Randomisierungsblöcke geliefert.</p> <p>Nicht funktionierende Dispenser wurden auf Anraten einer unabhängigen Abteilung des Sponsors, die nicht anderweitig in die Durchführung der Studie involviert war, gegen einen adäquaten Ersatzdispenser ausgetauscht.</p>  |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der   | Hyp1-18/2016 ist eine randomisierte, doppelblinde Teil 3a Studie.   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war                                   | Alle Studienbeteiligten waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet.<br>Bei Eintritt in die Studie wurde den Patienten eine eindeutige Nummer zugeteilt. Diese eindeutige Nummer besteht aus einer 5-stelligen Patientennummer für Patienten, die für die Teil 3a rekrutiert wurden, und einer 6-stelligen Patientennummer für Patienten, die neu für die Teil 3b rekrutiert wurden. Die ersten beiden Ziffern stehen für die Zentrumsnummer, die letzten drei Ziffern für die Patientennummer im Teil 3a Part und die letzten vier Ziffern für die Patientennummer im Teil 3b Part. Die Patientennummer wird in jedem Zentrum in aufsteigender Reihenfolge, beginnend mit der niedrigsten verfügbaren Nummer, vergeben. |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Zentrale, permutierte Block-Randomisierung ohne Stratifizierung<br>Die Zuteilungssequenz wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt, der nicht anderweitig an der Studie beteiligt war.   |
| 11                | Verblindung   |  |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Alle Studienbeteiligten waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet.<br>Um das Potenzial für Verzerrungen zu minimieren, wurden die Informationen über die Randomisierung der Behandlung von den zuständigen Mitarbeitern des Sponsors vertraulich behandelt und dem Prüfarzt, anderen Mitarbeitern des Studienzentrums, dem Sponsor oder seinem Beauftragten und dem klinischen Forschungsmitarbeiter erst nach dem Schließen der Datenbank mitgeteilt.   |
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die GP-Creme und die Placebo-Creme im Hinblick auf Aussehen, Textur und Geruch gleich und waren identisch verpackt und beschriftet.  |
| 12                | Statistische Methoden   |  |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | Die Analysen erfolgten gemäß dem Statistischen Analyseplan für den Teil 3a Teil der Studie HYP1-18/2016, Version 2.0 vom 07. Oktober 2019<br><b>Populationen der Teil 3a Studie</b><br><b>Gesamtanalysepopulation (FASa)</b><br>Die FAS Population umfasste alle Patienten, die randomisiert und mindestens einmal mit dem Studienmedikament behandelt wurden. Nach dem ITT-Prinzip erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen gemäß der Randomisierung.<br><b>Per Protocol Set (PPSa)-Population</b><br>Alle Patienten der FASa ohne größere Protokollabweichungen. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert. Um größere   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Protokollabweichungen (Einnahme nicht erlaubter Medikationen) zu ermitteln, die zum Ausschluss von Patienten aus der PPSa führten, wurden Protokollabweichungen in einer verblindeten Sitzung zur Datenprüfung überprüft, die vor dem Schließen der Datenbank und der Entblindung stattfand.</p> <p>Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts und ausgewählte Analysen der sekundären Endpunkte wurden für die PPSa durchgeführt.</p> <p><b>Sicherheitspopulation (SAFa)</b></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert.</p> <p><b>Demografische Daten und Baseline Charakteristika</b></p> <p>Für die FASa wurden die demografischen Daten, der Fertilitätsstatus von Frauen sowie vorherige und begleitende Medikationen zusammengefasst. Die Medikationen wurden gemäß dem Arzneimittelwörterbuch der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Stand März 2018) kodiert. Außerdem wurden Anamnese, körperliche Routineuntersuchungen und der Raucherstatus zusammengefasst.</p> <p><b>Statistische Analysen</b></p> <p>Kontinuierliche Daten wurden deskriptiv zusammengefasst, d.h. Anzahl der nicht fehlenden Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, erstes Quartil, Median, drittes Quartil und Maximum. Die kategorialen Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten (Prozentsätze) der Patienten nach Kategorien zusammengefasst.</p> <p>Patienten wurden als Responder definiert, wenn ein bestimmtes Kriterium (z. B. HDSS-Verbesserung <math>\geq 2</math> Punkte) mindestens erreicht wurde. Alle anderen Patienten wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Für alle Analysen, bei denen ein 2-Stichproben-Inferenzverfahren von van Elteren verwendet wurde, wurde eine andere Zentrumsvariable verwendet, bei der kleine Zentren mit großen Zentren gepoolt wurden, da diese Zentren sonst aus der Analyse ausgeschlossen würden. Die Zentren wurden nach ihrer Patientengröße sortiert und alle Zentren mit weniger als 7 Patienten wurden mit einem großen Zentrum zusammengefasst (z. B. das kleinste Zentrum mit dem größten Zentrum, das zweitkleinste mit dem zweitgrößten Zentrum usw.).</p> <p>Im Allgemeinen wurde die Analyse nach Behandlung (einschließlich der verschiedenen Behandlungsgruppen und einer Gesamtübersicht) und ggf. Besuch stratifiziert.</p> <p>Fehlende Werte wurden für die konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts nicht imputiert. Es wurde eine vollständige Fallanalyse durchgeführt.</p> <p>Daten, die zu ungeplanten Untersuchungen gehören, wurden aufgeführt, aber in den Tabellen nicht berücksichtigt.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalysen</b></p> <p>Für den primären und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden bestätigende Hypothesentests</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.</p> <p>In allen Tests wurde, wenn nicht anders angegeben, ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 % (<math>\alpha = 0,5</math>) verwendet.</p> <p>Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen wurden für die FASa und als Sensitivitätsanalysen für die PPSa durchgeführt.</p> <p>Bei diesen Analysen gab es keine Imputationen.</p> <p>Daten der GM wurden logarithmisch transformiert, da Ergebnisse zur Schweißproduktion (absolute Werte und Veränderungen gegenüber Baseline) in einer früheren Studie nicht normalverteilt waren.</p> <p><u>Weitere Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Zwei weitere Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts wurden für die PPSa mit Imputation fehlender Daten durchgeführt:</p> <p><u>Szenario 1:</u> Fehlende Werte zur Gesamt-Schweißproduktion an Tag 29 in der Placebo-Gruppe wurden ersetzt durch die maximale Veränderung der Schweißproduktion aller Gruppen gegenüber Baseline. Fehlende Werte in der GP-Gruppe wurden durch Null ersetzt.</p> <p><u>Szenario 2:</u> Imputation aller fehlenden Werte durch Null.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunkts (Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Tag 29)</u></p> <p>Mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen, MMRM) mit der Behandlung und den logarithmischen Baselinewerten als feste Effekte und dem Zentrum als zufälligem Effekt wurde die primäre Hypothese mit einem Signifikanzniveau von 5 % (<math>\alpha = 0,05</math>, zweiseitig) getestet. Da es sich bei dem Ergebnis um ein logarithmisches Verhältnis handelte, wurden die Schätzungen für den Behandlungseffekt und den Mittelwert der kleinsten Quadrate (LSM, Least Square Means) für die GP-Gruppe und die Placebo-Gruppe rücktransformiert, was zu relativen Schätzungen führte.</p> <p>LSM Schätzungen (mit Standardfehler und zweiseitigem 95 % KI) wurden für beide Behandlungsgruppen und den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Eine Überlegenheit der GP-Creme gegenüber Placebo-Creme wurde festgestellt, wenn die Schätzung des Behandlungseffekts signifikant von 1 abwich und die absolute Veränderung an Tag 29 gegenüber Baseline in der GP-Gruppe größer war als in der Placebo-Gruppe.</p> <p><u>Analyse sekundärer Endpunkte</u></p> <p>Bestätigende Hypothesentests für die wichtigsten sekundären Endpunkte (Responder nach HDSS, Änderung im HidroQoL an Tag 29) wurden erst durchgeführt, nachdem für den primären Endpunkt die Überlegenheit von GP gegenüber Placebo bestätigt war. Diese Reihenfolge war strikt einzuhalten, um die familienspezifische Fehlerquote zu kontrollieren. Die bestätigenden Hypothesentests in dieser Reihenfolge wurden abgebrochen, sobald das erste nicht-signifikante Testergebnis vorlag.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Bei allen sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden fehlende Daten nicht durch Imputation ersetzt.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Sicherheitsanalysen wurden für die Sicherheitspopulation a durchgeführt.</p> <p>UEs wurden nach MeDRA Version 21.1 kodiert.</p> <p>Alle UEs, SUEs, behandlungsbedingte UEs, mutmaßlich unerwartete SUE (SUSAR), unerwünschte Arzneimittelwirkungen, lokale Verträglichkeit, neurologische Untersuchungen, Produktanwendbarkeit und Vitalzeichen wurden zusammengefasst. Laborwerte und EKG-Ergebnisse wurden aufgeführt.</p> <p><b>Generelle Methoden</b></p> <p>Kontinuierliche Daten wurden deskriptiv zusammengefasst, d.h. Anzahl Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, 1. Quartil, Median, 3. Quartil und Maximum.</p> <p>Kategorische Variablen wurden nach Kategorie als absolute und relative Häufigkeiten (Prozentsätze) der Patienten zusammengefasst.</p> <p><b>Änderungen der geplanten Analysen</b></p> <p>Laut Protokollversion 1.0 geplante Analysen wurden wie folgt geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Baseline-Angabe (Visite 1a) der Gesamtschweißproduktion sollte durch entsprechenden Wert der Visite 2a ersetzt werden.</li> <li>• Bei allen Analysen mit einem van Elteren 2-Stichproben-Inferenzverfahren wurden alle Zentren mit weniger als 7 Patienten wie folgt mit einem großen Zentrum kombiniert: Zentrum 1 + 35, Zentrum 9 + 11, Zentrum 2 + 42, Zentrum 3 + 4, Zentrum 32 + 33, Zentrum 34 + 50, Zentrum 5 + 10, Zentrum 7 + 73, Zentrum 36 + 74, Zentrum 6 + 8 und Zentrum 30.</li> </ul> <p>Während der Studie wurden bei der GM der Schweißproduktion negative Werte gemessen. Nach Validierung wurde ein systematischer Fehler von <math>-9,68 \text{ mg} \pm 2,85 \text{ mg}</math> für ein simuliertes Schweißvolumen von <math>0 \mu\text{L}</math> festgestellt. D. h. bei kleinen Mengen an aufgefangenem Schweiß kann die berechnete Differenz (Gewicht des Filters mit aufgefangenem Schweiß minus Gewicht des Filters) mit Werten bis zu <math>-10 \text{ mg}</math> im Durchschnitt negativ sein. Daher wurde bei einem GM-Ergebnis von <math>-0,01 \text{ g} \leq \text{Wert} \leq 0 \text{ g}</math> für die linke oder rechte Achselhöhle, der Wert durch den Messfehler der Waage von <math>0,0001 \text{ g}</math> ersetzt. Werte <math>&lt; -0,01 \text{ g}</math> wurden als fehlend gewertet.</p> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><i>Post hoc</i> Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigung der Gültigkeit der Inferenz der festen Effekte der Primäranalyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für gepoolte Zentren: absolute Veränderung der logarithmischen Werte der Gesamtschweißproduktion der Behandlungsgruppen von Baseline bis Tag 29</li> <li>○ Nicht-parametrische Analyse (Originalzentren): absolute Veränderung der logarithmischen Werte der</li> </ul> </li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Gesamtschweißproduktion der Behandlungsgruppen von Baseline bis Tag 29</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht-parametrische Analyse (gepoolte Zentren): absolute Veränderung der logarithmischen Werte der Gesamtschweißproduktion der Behandlungsgruppen von Baseline bis Tag 29</li> <li>● Berechnung der Rate an Respondern im HidroQoL auf Basis einer MCID von vier Punkten</li> <li>● Weitere <i>post hoc</i> Analysen wurden durchgeführt, um mögliche Korrelationen zwischen der Schweißproduktion und der Anwendung der Studienmedikation mit anderen untersuchten Parametern zu bewerten.</li> </ul>                            |
| <b>Resultate</b>  |  |  |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  | <p>In die Studie eingeschlossen:<br/> N = 272, Randomisiert: N = 171:<br/> GP-Gruppe: N = 87<br/> Placebo-Gruppe: N = 84<br/> Behandlung bis Tag 15 beendet: N = 167<br/> GP-Gruppe: N = 85<br/> Placebo-Gruppe: N = 82<br/> Behandlung bis Tag 29 beendet: N = 166<br/> GP-Gruppe: N = 84<br/> Placebo-Gruppe: N = 82<br/> Übergang in die Teil 3b: N = 161<br/> GP-Gruppe: N = 81<br/> Placebo-Gruppe: N = 80<br/> FASa: N = 171<br/> GP-Gruppe: N = 87<br/> Placebo-Gruppe: N = 84<br/> PPSa: N = 127<br/> GP-Gruppe: N = 69<br/> Placebo-Gruppe: N = 58<br/> Sicherheitspopulation a: N = 171<br/> GP-Gruppe: N = 87<br/> Placebo-Gruppe: N = 84</p> |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Anzahl der randomisierten Patienten<br/> GP-Gruppe: N = 87<br/> Placebo-Gruppe: N = 84<br/> b) Anzahl der behandelten Patienten (Sicherheitspopulation)<br/> GP-Gruppe: N = 87<br/> Placebo-Gruppe: N = 84<br/> c) Anzahl der ausgewerteten Patienten/primärer Endpunkt (FASa)<br/> GP-Gruppe: N = 87<br/> Placebo-Gruppe: N = 84</p>  |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | <p>Insgesamt 5 Patienten hatten die Behandlung abgebrochen:<br/> GP-Gruppe:<br/> ● Patient zurückgetreten (n = 1)<br/> ● Lost to follow-up (n = 1)<br/> ● Andere Gründe (n = 1)</p>  |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|------------------------------|--|--|
|                              |  | Placebo-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost to follow-up (n = 1)</li> <li>• Andere Gründe (n = 1)</li> </ul> Insgesamt 44 Patienten wurden aus der PPSa ausgeschlossen:<br>GP-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorzeitige Beendigung (n = 3)</li> <li>• GM (n = 3)</li> <li>• Zeitfenster nicht eingehalten (n = 8)</li> <li>• Nicht erlaubte Medikation (n = 1)</li> <li>• Verlust der Eignung (n = 3)</li> </ul> Placebo-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorzeitige Beendigung (n = 2)</li> <li>• GM (n = 1)</li> <li>• Nichtbeachtung der Produktanwendung (n = 9)</li> <li>• Zeitfenster nicht eingehalten (n = 8)</li> <li>• Nicht erlaubte Medikation (n = 1)</li> <li>• Verlust der Eignung (n = 3)</li> </ul> |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn (erster Patient randomisiert): 18.09.2018<br>Studienende (letzter Patient abgeschlossen): 14.08.2019   |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie wurde wie geplant beendet.  |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |  |  |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

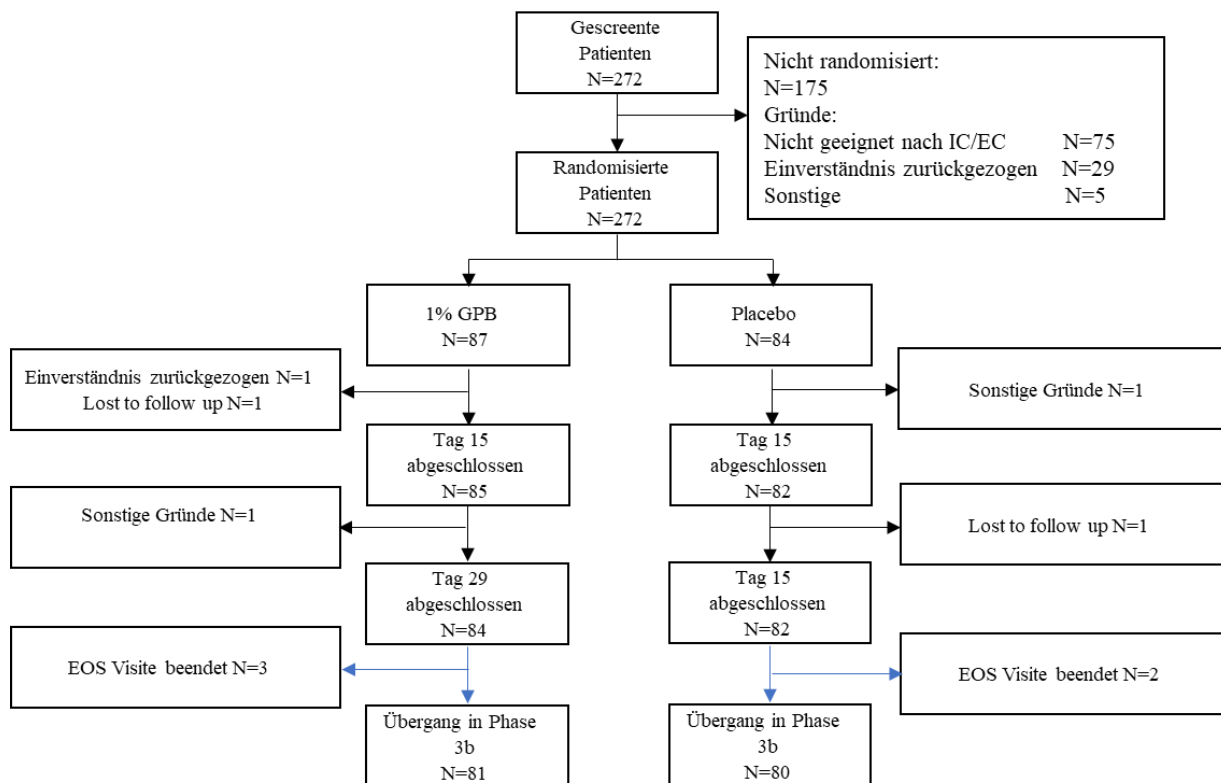


Abbildung 4: Flussdiagramm gemäß CONSORT für Hyp1-18/2016, Teil 3a

Abkürzungen: GPB: Glycopyrroniumbromid; EOS: End of study. Blaue Pfeile stellen den Übergang in die offene Langezeit-Verlängerungsstudie Phase 3 b dar.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b (NCT03658616, EudraCT 2017-004534-28)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|--------------------|--|--|
| <b>Studienziel</b> |  |  |
| 1                  | Titel, Zusammenfassung   | <p><b>Titel</b><br/>Combined randomized, double-blind, does confirming Teil 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 Teil 3b study to assess long-term efficacy and safety in patients with primary axillary hyperhidrosis treated with 1 % GPB cream</p> <p><b>Zusammenfassung</b><br/>Das primäre Ziel der offenen Teil 3b Studie war die Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von topisch angewandter 1 % GPB-Creme bei Patienten mit schwerer primärer axillärer Hyperhidrose.</p> |
| 2                  | Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen | <p><b>Rationale</b><br/>Hyperhidrose ist eine krankhafte Form der Schweißproduktion, die über das hinausgeht, was zur Aufrechterhaltung der Regulierung der normalen Körpertemperatur erforderlich ist. Die primäre Hyperhidrose ist idiopathisch und betrifft vorrangig die Achselhöhlen (primäre axilläre Hyperhidrose), kann aber auch fokal an Handflächen und Fußsohlen auftreten.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Pathophysiologisch handelt es sich um eine Dysregulation des autonomen (sympathischen) Nervensystems. Durch die Überstimulation der cholinergen Rezeptoren ekkriner Schweißdrüsen kommt es zu erhöhten Spiegeln des Neurotransmitters Acetylcholin und damit zu übermäßigem Schwitzen an bestimmten Körperstellen.</p> <p>Die schwere primäre axilläre Hyperhidrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen massiv einschränkt, mit deutlich negativen Auswirkungen auf berufliche und soziale Beziehungen, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die emotionale und geistige Gesundheit. So werden die negativen Auswirkungen der Hyperhidrose als vergleichbar mit denen der Psoriasis und anderer chronischer Krankheiten eingestuft</p> <p>Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für die schwere primäre axilläre Hyperhidrose sind begrenzt. Üblicherweise erfolgt ein stufenweises Vorgehen, wobei man zunächst mit einer topischen Therapie beginnt. Das Therapieziel besteht in einer zufriedenstellenden Reduktion des krankhaften Schwitzens und einer Verbesserung der Lebensqualität des betroffenen Patienten.</p> <p>Glycopyrronium schließt als erste Therapie, die ausschließlich zur topischen Behandlung von schwerer primärer axillärer Hyperhidrosis bei Erwachsenen zugelassen ist und dabei gut verträglich ist, eine therapeutische Lücke.</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>Offene, nicht-randomisierte, einarmige, multizentrische, multinationale klinische Langzeit-Studie der Teil 3b, Alter: 18 – 65 Jahre</p> |
| <b>Methoden</b>   |  |  |
| 3                 | Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobenahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)] | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostizierte schwere, primäre axilläre Hyperhidrose mit einem HDSS Score von 3 oder 4.</li> <li>2. Nachweis einer Schweißproduktion von mindestens 50 mg in jeder Achselhöhle mittels Gravimetrie bei einer Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit, die für mindestens 5 min dem normalen, regionalen Klima entsprach (vorherige mindestens 30-minütige Akklimatisierung der Patienten in dem Raum).</li> <li>3. Männer und Frauen im Alter von 18 – 65 Jahren zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung und mit einem BMI von 18 – 32 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Korrigiertes QT (QT<sub>c</sub>) ≤ 450 msec, oder &lt; 480 msec bei Patienten mit Schenkelblock.</li> <li>5. Negativer Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings bei Frauen im gebärfähigen Alter.</li> <li>6. Frauen im gebärfähigen Alter mussten für mindestens drei Monatszyklen vor der ersten Dosis, während der Studie und für einen Zyklus nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine geeignete Methode zur Kontrazeption oder Geburtenkontrolle verwenden (Fehlerrate &lt; 1% pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung).</li> </ol>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Außerdem Aufklärung über die potenziellen Risiken einer Schwangerschaft während der Teilnahme an der Studie. Abstinenz wurde nur dann als echte Abstinenz akzeptiert, wenn sie mit dem üblichen Lebensstil der Patientin vereinbar war (periodische Abstinenz z. B. kalendarische, ovulationsbedingte, symptothermale, postovulationsbedingte Methoden und Entzug war keine akzeptable Methode der Empfängnisverhütung). Postmenopausale (keine Menstruation seit mindestens 1 Jahr ohne alternative medizinische Ursache) oder mit chirurgischen Methoden sterilisierte Patientinnen (Eileiterunterbindung, Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie) können eingeschlossen werden.</p> <p>7. Fähigkeit, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen, einschließlich der Blutentnahmen.</p> <p>8. Fähigkeit, Art, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen und aufgrund der Fakten die Entscheidung zu treffen, freiwillig der Teilnahme und den Bestimmungen der Studie zu zustimmen sowie die Einverständniserklärung ordnungsgemäß zu unterzeichnen.</p> <p>9. Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase &lt; 2x ULN, alkalische Phosphatase und Bilirubin ≤ 1,5x ULN beim Screening (freies Bilirubin ≥ 1,5x ULN führt nicht direkt zum Studienabbruch, wenn im Bilirubin-Fraktionstest das Ergebnis für direktes Bilirubin bei &lt; 35 % liegt).</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b><br/>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte Allergie gegenüber einer Komponente des Prüfsubstrats.</li> <li>2. Hypersensitivität gegenüber Glycopyrronium (Glycopyrrolat).</li> <li>3. Sekundäre Hyperhidrose, z. B. Hyperhidrose, als Folge einer anderen Erkrankung einschließlich Hyperthyreose, Lymphome, Malaria und klimakterische Hyperhidrose.</li> <li>4. Frühere chirurgische Behandlung der Hyperhidrose, einschließlich Sympathektomie, chirurgische Entfernung der Schweißdrüsen, Kürettage des subkutanen Gewebes und Ultraschallchirurgie.</li> <li>5. Botulinumtoxin-Behandlung der axillären Hyperhidrose innerhalb der letzten vier Monate.</li> <li>6. Bestehende oder in der Vorgeschichte neuromuskuläre Erkrankung.</li> <li>7. Winkel-Verschluss-Glaukom oder dessen Ausprägung (Engwinkelglaukom).</li> <li>8. Pilzinfektionen, andere Hautinfektionen und andere Hautkrankheiten, einschließlich Infektionen an den vorgesehenen Applikationsstellen in beiden Achselhöhlen.</li> <li>9. Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Thyreotoxikose und Männer mit einem Harnverhalt, der aufgrund einer Prostatahypertrophie eine Katheterisierung</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>erfordert, oder mit schweren obstruktiven Symptomen einer Prostatahypertrophie.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>10. Erhebliche Herzrhythmusstörungen wie tachykardes Vorhofflimmern und sehr häufige Extrasystolen.</li> <li>11. Unkontrollierter Diabetes mellitus.</li> <li>12. Niereninsuffizienz (einschließlich Gilbert's Syndrom)</li> <li>13. Asthma oder chronische Bronchitis akut oder in der Anamnese.</li> <li>14. Ileus, gastrointestinale Stenose, ausgeprägte chronisch entzündliche Darmerkrankung oder toxisches Megakolon in der Anamnese.</li> <li>15. Epilepsie.</li> <li>16. Bestehende, mögliche oder geplante Schwangerschaft oder Stillen während des Studienzeitraums.</li> <li>17. Einnahme nicht zulässiger Begleitmedikationen oder nichtzulässige Behandlungen.</li> <li>18. Verwendung eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger war) oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor der geplanten ersten Dosierung.</li> <li>19. Psychische oder kognitive Störung, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigt, nach Aufklärung in die Teilnahme an der Studie einzuwilligen oder die festgelegten Prozeduren der Studie zu befolgen.</li> <li>20. Seropositiv für Hepatitis B oder C Virus oder HIV 1 oder 2.</li> <li>21. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten drei Jahren.</li> <li>22. Jeder Zustand oder jede Situation, die nach Meinung des Prüfarztes oder anderer Prüfer die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt haben könnte.</li> <li>23. Mitarbeiter des Sponsors oder dessen Vertreter; Mitarbeiter oder Verwandte des Prüfers.</li> <li>24. Offizielle oder rechtmäßige Einweisung in eine offizielle Einrichtung oder Einweisung in eine Einrichtung aufgrund einer gerichtlichen oder verwaltungsbehördlichen Anordnung.</li> <li>25. Neurologische Untersuchung mit einem Ergebnis von mehr als 1 (d.h. 2 oder 3).</li> <li>26. Kaliumchlorid-Behandlung.</li> <li>27. Gestörte Blut-Hirn-Schranke, z. B. aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas (innerhalb von einem Jahr vor dem Screening) oder aufgrund von Chemotherapie, Strahlentherapie, chirurgische Schädelöffnung oder i.v. Drogenkonsum.</li> </ol> <p><b>Studienplan/Rekrutierungsaufbau</b></p> <p>Die Studie ist eine kombinierte Teil 3a Studie (RCT) mit anschließender offener Teil 3b Langzeit-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten aus der Teil 3a und weitere Patienten in den noch laufenden Teil 3b Part, der aus mindestens 72 Wochen Behandlung gefolgt von vier Wochen Sicherheits-Follow-up besteht.</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>Patienten aus dem 3a Teil der Studie wechselten direkt nach Ende der Studie (Visite 5a/Tag 29/EOTa) in den 3b Part. Unabhängig davon ob diese Patienten zuvor die GP verwendet hatten (Verum-Gruppe) oder Placebo, sollte GP nach Bedarf (mindestens zweimal pro Woche, aber nicht häufiger als einmal pro Tag) angewandt werden beginnend an Tag 29. Die Visite 5a entsprach der Visite 4b der Teil 3b.</p> <p>Patienten, die neu für die Teil 3b rekrutiert wurden, sollten für vier Wochen (beginnend an Tag 1b/Visite 1b) einmal täglich, abends GP in beiden Achselhöhlen anwenden und danach GP nach Bedarf (mindestens zweimal pro Woche, aber nicht häufiger als einmal pro Tag) anwenden.</p> <p><u>Studienplan für neu rekrutierte Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag -21b (Visite 1b), 1. Screeningvisite analog Visite 1a</li> <li>• Tag -7b - -4b (Visite 2b), 2. Screeningvisite analog Visite 2a</li> <li>• Tag 1b (Visite 3b), Start von vier Wochen Behandlung mit GP (einmal täglich, abends)</li> </ul> <p><u>Studienplan alle Patienten (neu rekrutiert und aus Teil 3a)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsphase ab Visite 3b/BL: 72 Wochen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wirksamkeit und Sicherheit: BL – Woche 12</li> <li>○ Sicherheit: im Anschluss bis Woche 72 (EOTb)</li> </ul> </li> <li>• Sicherheits-Follow-up: 4 Wochen (bis Woche 76).</li> </ul> |
| 4                 | Interventionen (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)                                   | <p><b>Wirkstoff INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 % GPB-Creme (aktive Substanz: Glycopyrronium, Hilfsstoffe: Macrogol 20 Glycerinmonostearat, Glycerinmonostearat 40-55, Cetostearylalkohol, Octyldodecanol, Benzylalkohol, Propylenglykol, Zitronensäure, Natriumcitrat, gereinigtes Wasser)</li> <li>• Lagerung bei RT &lt;30 C°</li> </ul> <p>Die Studienmedikation wurde in einem Dispenser mit ungefähr 150 Einzeldosen je 0,27 g zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Patienten wurden angewiesen, bei jeder Anwendung den Spenderknopf zweimal zu betätigen, um 2 x 0,27 g (0,54 g) Creme je Achselhöhle zu entnehmen, d.h. insgesamt 1,08 g Creme je Anwendungstag.</p> <p><b>Patienten neu rekrutiert</b></p> <p>GP, einmal täglich, in beide Achselhöhlen aufgetragen für vier Wochen (ab Tag 1b bis Visite 4b (Woche 4))</p> <p><b>Alle Studienteilnehmer</b></p> <p>GP, nach Bedarf in beide Achselhöhlen aufgetragen für 72 Wochen (ab Visite 4b).</p>   |
| 5                 | Spezifisches Studienziel und Hypothesen   | Ziel dieser klinischen Studie war es, die Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit der topischen Anwendung von GP bei schwerer primärer axillärer Hyperhidrose zu untersuchen.  |
| 6                 | Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten) | <p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>*Kennzeichnung von Endpunkten, die nur bei Patienten erhoben wurden, die in Teil 3b neu rekrutiert wurden (FASnewb)<br/>Alle anderen Endpunkte wurden bei allen Patienten (FASb) erhoben.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Woche 12*</li> </ul> <p><b>Wichtigste sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von BL bis Woche 12 (% Responder)</li> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von BL bis Woche 28 (% Responder)</li> <li>• Absolute Veränderung im HidroQoL Fragebogen von BL bis Woche 12</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Woche 4 und Woche 12 *</li> <li>• Absolute Veränderung der Schweißproduktion von BL bis Woche 4 *</li> <li>• Schweißreduktion um <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> und <math>\geq 90\%</math> in Woche 4 und Woche 12 (% Responder) *</li> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von BL bis Woche 4*, 8, 52 und 72 (Responder)</li> <li>• HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte von BL bis Woche 12 (<math>\neq 50\%</math> Responder) *</li> <li>• Absolute Veränderung im HDSS von BL bis Woche 4*, 8, 12, 28, 52 und 72</li> <li>• Absolute Veränderung im HidroQoL von BL bis Woche 4*, 8, 12, 28, 52 und 72</li> <li>• HidroQoL-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte von BL bis Woche 4*, 8, 12, 28, 52 und 72 (<math>\neq 25\%</math> und <math>\neq 50\%</math> Responder)</li> <li>• Absolute Veränderung im DLQI von BL bis Woche 4*, 8, 12, 28, 52 und 72</li> <li>• Absolute Veränderung des Schweregrads der Hyperhidrose nach Einschätzung des Patienten von BL bis Woche 4, 8, 28, 52 und 72 (FASnewb)</li> </ul> <p><b>Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit, Schweregrad und Verhältnis von unerwünschten Ereignissen (UE), behandlungsbedingten UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (SUSAR), unerwünschte Arzneimittelwirkung und Studienabbrüche wegen UE</li> <li>• Lokale Verträglichkeit am Applikationsort</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• 12-Kanal-EKG</li> <li>• Neurologische Untersuchung</li> <li>• Laborwerte (hämatologisch und chemisch, Urinanalyse)</li> <li>• Verbrauch der Studienmedikation pro Monat</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sechs planmäßige Visiten an <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag -21b (V1b),</li> <li>○ Tag -7b - -4b (V2b),</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag 1b (V3b/BL),</li> <li>○ Woche 4 (V4b)</li> <li>○ Woche 8 (V5b)</li> <li>○ Woche 12 (V6b)</li> </ul> <p>Weitere Visiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Woche 28, letzte Visite für Interimsanalyse 1</li> <li>● Woche 52, letzte Visite für Interimsanalyse 2</li> <li>● Woche 72/EOT</li> <li>● Woche 76, Sicherheits-Follow-up.</li> </ul> <p><u>Screening-Visite 1b (V1b/Tag -21b):</u><br/>Nur für Patienten, die neu rekrutiert wurden: Bestimmung von BMI, KOF, Anamnese, Schwangerschaftstest, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, 12-Kanal EKG, Laborwerte, Urinanalyse, Serologie (HBV, HCV, HIV), vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, Raucherstatus, UE.</p> <p><u>Screening-Visite 2b (V2b/Tag -7b- -4b):</u><br/>Schweißproduktion mittels GM, HDSS, HidroQoL, Schweregrad der Hyperhidrose nach Einschätzung des Patienten, vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, Raucherstatus, neurologische Untersuchung, UE.</p> <p><u>Ausgabe und Zurücknahme des Dispensers</u><br/>Während der Baseline-Visite 3b (V3b/Tag 1b (BL)) wurde der Dispenser mit der Studienmedikation ausgegeben und dieser wurde bei der Visite 4b (V4b/Woche 4) oder vorzeitigem Studienabbruch zurückgenommen und gegen einen neuen Dispenser ausgetauscht. Ebenso wurde in Woche 8 und Woche 12 verfahren. Danach wurde der Dispenser bis Woche 72 (EOTb) alle vier Wochen ausgetauscht.</p> <p><u>Fortlaufend durch den Patienten (V3b/Tag 1b – V4b/Woche)</u><br/>Nur für Patienten, die neu rekrutiert wurden: Einmal täglich Applikation der Studienmedikation.</p> <p><u>Fortlaufend durch den Patienten (ab V4b/Woche 4 - EOTb/Woche 72)</u><br/>Alle Patienten: Applikation der Studienmedikation bei Bedarf.</p> <p><u>Erhebungen durch den Prüfarzt oder das Pflegepersonal während der offenen Phase der Studie zur (V3b – EOTb/Woche 72)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Schweißproduktion mittels GM an Tag 1b und Woche 4; für neu rekrutierte zusätzlich in Woche 12</li> <li>● Laborwerte und Urinanalyse (nur V3b, Woche 4, 12 und 72)</li> <li>● HDSS, DLQI, HidroQoL, vorherige Medikationen und Begleitmedikationen, Raucherstatus, lokale Verträglichkeit, UE, Patiententagebuch bei jeder Visite</li> <li>● neurologische Untersuchung (nur Woche 12 und 72)</li> <li>● Vitalzeichen in Woche 28 und 72</li> <li>● Messung der behandelten Fläche und Berechnung der Größe der Oberfläche der Achselhöhle (nur V4b)</li> </ul> <p><u>Sicherheits-Follow-up (Woche 76)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nach Ermessen des Prüfarztes nur bei Patienten mit UE: Laborwerte, Urinanalyse</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 7                 | Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raucherstatus, lokale Verträglichkeit, UE, Patiententagebuch.</li> </ul> <p>Eine Stichprobengröße von 500 Patienten wurde als ausreichend angesehen, um die Sicherheit von GP zu bewerten.<br/>Geplant waren zwei Interimsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse 1: 315 Patienten 28 Wochen behandelt</li> <li>• Interimsanalyse 2: 100 Patienten 52 Wochen behandelt</li> </ul> <p><b>Ausschluss von Patienten aus der Studie</b><br/>Ein Patient konnte seine Teilnahme an der Studie jederzeit und aus jedem beliebigen Grund (spezifiziert oder nicht spezifiziert) zurückziehen, ohne dass er eine Strafe zahlen musste oder Leistungen verlor, auf die er sonst Anspruch gehabt hätte. In diesem Fall musste sich der Patient unverzüglich mit dem Prüfarzt in Verbindung setzen und seinen Ausstieg aus der Studie erklären.<br/>Patienten wurden darüber informiert, dass sie ihre Einwilligung ohne Angabe von Gründen zurückziehen konnten und das alle zuvor einbehaltenen Proben vernichtet wurden, um weitere Analyse zu verhindern. Es wurden keine neuen Informationen gesammelt und zu bestehenden Daten oder einer Datenbank hinzugefügt.<br/>Unter folgenden Bedingungen musste der Prüfarzt den Patienten ausschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost to follow-up: Vor Ausschluss des Patienten sollte das Personal alle angemessenen Anstrengungen unternehmen, um den Patienten ausfindig zu machen und mit ihm zu kommunizieren. Mindestens 3 Versuche zur Kontaktaufnahme sollten unternommen werden und mit Datum und Name des Mitarbeiters, der versucht hatte, den Kontakt herzustellen, dokumentiert werden.</li> <li>• Auftreten von UE, die eine weitere Teilnahme nicht rechtfertigten.</li> <li>• Erhalt von Proben nicht möglich.</li> <li>• Protokollverletzung, die die Durchführung der Studie gefährdet.</li> </ul> <p>Patienten, die die Langzeit-Studie abgebrochen hatten und bei denen danach weitere Nebenwirkungen auftraten, wurden gebeten, vier Wochen nach der letzten Behandlung zu einer Sicherheitsuntersuchung ins Zentrum zu kommen.<br/>Nach Abbruch wurden die Patienten entsprechend dem individuellen Bedarf standardmäßig behandelt.<br/>Alle bis zum Abbruch gesammelten Sicherheitsdaten, einschließlich der Exposition gegenüber der Studienmedikation, wurden erfasst und dokumentiert. Patienten, die wegen UE oder SUE die Studie abgebrochen hatten, sollten unter Beobachtung bleiben, bis zur Wiederherstellung normaler Bedingungen oder bis eine anderweitige, qualifizierte medizinische Versorgung gewährleistet war. Nach dem Ausscheiden war kein Wiedereintritt in die Studie möglich.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>Studienabbruch</b></p> <p>Die Ethikkommission, der Sponsor, die Aufsichtsbehörden oder der Leiter der klinischen Prüfungen konnten bei einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis die gesamte Studie abbrechen. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Studie sollten die Probanden unverzüglich informiert werden und eine angemessene Therapie erhalten.</p>   |
| 8                 | <p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p> | Keine Angaben.  |
| 9                 | Verblindung   | Offene Studie: Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.  |
| 10                | Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)   | <p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b></p> <p>Studienteilnehmer</p>   |
| 11                | Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien   | <p>Die Analysen erfolgten gemäß dem Statistischen Analyseplan für den Teil 3b Teil der Studie HYP1-18/2016, Version 3.0 vom 12. November 2020.</p> <p>Nicht alle Endpunkte wurden bei beiden Interimsanalysen berücksichtigt. Alle Endpunkte zur Untersuchung der Schweißproduktion mittels GM und alle PROs (patient reported outcomes) in Woche 4 wurden nur für die FASnewb analysiert. Alle anderen Endpunkte wurden für die gesamte FASb oder Sicherheitspopulation b analysiert.</p> <p>Die Interimsanalyse 1 berücksichtigte alle Untersuchungen bis Woche 28.</p> <p>Die Interimsanalyse 2 berücksichtigte alle Untersuchungen bis Woche 52.</p> <p><b>Populationen der Teil 3b Studie</b></p> <p><b>Gesamtanalysepopulationen (FASb und FASnewb)</b></p> <p>Die <b>FASb</b> Population umfasste alle Patienten, die mindestens einmal mit dem Studienmedikament behandelt wurden, d.h. Patienten, die aus Teil 3a in die Langzeit-Studie wechselten und Patienten, die für den 3b Part neu rekrutiert wurden.</p> <p><b>FASnewb</b> umfasste alle Patienten, die für den 3b Part neu rekrutiert wurden und mindestens einmal mit dem Studienmedikament behandelt wurden. FASnewb ist ein Teil von FASb.</p> <p>Für die FASnewb wurden der primäre Endpunkt und alle sekundären Endpunkte, die sich nur auf neurekruitierte Patienten beziehen, ausgewertet. Für die FASb wurden alle weiteren sekundären Endpunkte analysiert.</p> <p>In der Interimsanalyse 2 basierten alle Analysen auf der FASb.</p> <p><b>Per Protocol Set-Populationen (PPSb und PPSnewb), (nur Interimsanalyse 1)</b></p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>PPSb oder PPSnewb umfasste alle Patienten der FASb bzw. FASnewb ohne größere Protokollabweichungen.</p> <p>Protokollabweichungen wurden während eines DRM (Data Review Meeting) vor der Interimsanalyse 1 überprüft, um größere Abweichungen zu ermitteln, die zum Ausschluss von Patienten aus der PPSb oder PPSnewb führten.</p> <p>Die „Einnahme nicht erlaubter Medikamente“ war die einzige <i>a priori</i> definierte schwerwiegende Protokollabweichung.</p> <p>Die PPS Populationen wurden für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts und ausgewählte Analysen sekundärer Endpunkte verwendet.</p> <p><b>Sicherheitspopulationen (SAF, SAFb)</b></p> <p>Die SAF umfasste alle Patienten, die in irgendeiner Phase der Studie mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten, d. h. alle Patienten aus Teil 3a sowie neu rekrutierte Patienten.</p> <p>Die SAFb umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments im Langzeitteil der Studie erhalten hatten, d. h. Roll-over-Patienten aus Teil 3a sowie neu rekrutierten Patienten.</p> <p><b>Demografische Daten und Baseline Charakteristika</b></p> <p>Zusammengefasst wurden die demografischen Daten, der Fertilitätsstatus von Frauen sowie vorherige und begleitende Medikationen. Die Medikationen wurden gemäß dem Arzneimittelwörterbuch der WHO (Stand März 2018) kodiert.</p> <p>Begleitmedikationen wurden nach dem Zeitpunkt ihrer Einnahme gruppiert, d.h. vor oder nach Tag 29/Woche 4. Wurde der Besuch an Tag 29 oder in Woche 4 nicht durchgeführt, wurde das Baseline-Datum plus 28 Tage verwendet.</p> <p>Außerdem wurden Anamnese, körperliche Routineuntersuchungen und der Raucherstatus zusammengefasst. Bei neurekrutierten Patienten wurden außerdem alle (medizinischen) Behandlungen der Hyperhidrose innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening erfasst.</p> <p><b>Compliance</b></p> <p>Der Verbrauch an Studienmedikation wurde anhand der Differenz im Gewicht des Dispensers bei Ausgabe und Rücknahme berechnet. Außerdem wurden die Anzahl an Anwendungen zwischen den Visiten und die Compliance der Patienten bestimmt.</p> <p><u>Compliance bis Tag 29/Woche 4</u></p> <p>Die Compliance wurde ermittelt aus tatsächlich verwendeter Menge an Studienmedikation (durchschnittliches Gewicht eines gefüllten Dispenser minus Gewicht des Dispensers bei Rückgabe minus 10 x 0,27 g (laut Protokoll zu verwerfende Dosen)) geteilt durch die Menge an Studienmedikation, die laut Protokoll zu verwenden war [(Tag 29 oder Woche 4 minus BL-Datum) x 1,08 g].</p> <p><u>Compliance ab Tag 29/Woche 4</u></p> <p>Verbrauch der Studienmedikation wird tabellarisch anhand von Eintragungen im Patiententagebuch dargestellt sowie aus Statistiken zur Verwendung der Studienmedikation nach</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Zeitfenster der Visiten (d.h. mittlerer Verbrauch je Besuchsfenster).</p> <p><b>Wirksamkeitsanalysen (Interimsanalyse 1)</b></p> <p>Das Signifikanzniveau für die finale und die Interimsanalyse wurde unter Verwendung der Pocock-Grenzen für zwei geplante Analysen gleichmäßig gesplittet, um insgesamt ein Signifikanzniveau von 5 % zu erhalten. Bestätigende Hypothesentests für die finale und die Interimsanalyse wurden für den primären und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,94 % durchgeführt. Für einseitige Tests wurde das Signifikanzniveau auf 1,47 % festgelegt.</p> <p>Alle anderen Analysen wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % (<math>\alpha = 0,05</math>; 2-seitig) durchgeführt, da es sich um explorative Analysen handelte und eine Anpassung für die Multiplizität nicht für notwendig erachtet wurde.</p> <p>Daten der GM wurden logarithmisch transformiert, da Ergebnisse zur Schweißproduktion (absolute Werte und Veränderungen gegenüber Baseline) in einer früheren Studie nicht normalverteilt waren. D.h. primäre Wirksamkeitsvariable war die absolute Änderung der Schweißproduktion von BL (Tag 1b) bis Woche 12.</p> <p><u>Hypothese (primärer Endpunkt)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt ist gleich Null.</li> <li>• Alternative Hypothese: Änderung für den primären Endpunkt ist ungleich Null.</li> </ul> <p>Mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen, MMRM) mit den mittleren logarithmischen Baselinewerten als feste Effekte und dem Zentrum als zufälligem Effekt wurde die primäre Hypothese mit einem Signifikanzniveau von 2,94 % (<math>\alpha = 0,0294</math>, zweiseitig) getestet. Da es sich bei dem Ergebnis um ein logarithmisches Verhältnis handelte, wurden die Schätzungen für den Behandlungseffekt rücktransformiert, was zu relativen Schätzungen führte.</p> <p>Für die GM wurde ein systematischer Fehler von <math>-9,68 \text{ mg} \pm 2,85 \text{ mg}</math> für ein simuliertes Schweißvolumen von <math>0 \mu\text{L}</math> festgestellt. D. h. bei kleinen Mengen an aufgefangenem Schweiß kann die berechnete Differenz (Gewicht des Filters mit aufgefangenem Schweiß minus Gewicht des Filters) mit Werten bis zu <math>-0,01 \text{ g}</math> im Durchschnitt negativ sein. Daher wurde bei einem GM Ergebnis von <math>-0,01 \text{ g} \leq \text{Wert} \leq 0 \text{ g}</math> für die linke oder rechte Achselhöhle, der Wert durch den Messfehler der Waage von <math>0,0001 \text{ g}</math> ersetzt. Werte <math>&lt; -0,01 \text{ g}</math> wurden als fehlend gewertet.</p> <p>Bestätigende Hypothesentests für die wichtigsten sekundären Endpunkte (Responder nach HDSS in Woche 12 und 28, Änderung im HidroQoL in Woche 12) wurden erst durchgeführt, nachdem der Test für den primären Endpunkt durchgeführt war Änderung (Änderung gegenüber BL in GM <math>&lt; 0</math>, Signifikanzniveau 2,94 %). Diese Reihenfolge war strikt einzuhalten, um die familienspezifische Fehlerquote zu kontrollieren.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p><u>Hypothesen (wichtigste sekundären Endpunkte)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder nach HDSS (<math>\geq 2</math> Punkte Verbesserung gegenüber BL) in Woche 12: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nullhypothese: Responder <math>\leq 25</math> %</li> <li>○ Alternative Hypothese: Responder <math>\geq 25</math> %</li> </ul> </li> <li>• Responder nach HDSS (<math>\geq 2</math> Punkte Verbesserung gegenüber BL) in Woche 28: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nullhypothese: Responder <math>\leq 25</math> %</li> <li>○ Alternative Hypothese: Responder <math>\geq 25</math> %</li> </ul> </li> <li>• Absolute Änderung im HidroQoL von BL bis Woche 12: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nullhypothese: Mediane Differenz im Gesamt HidroQoL Score und Scores in den beiden Domänen ist gleich Null</li> <li>○ Alternative Hypothese: Mediane Differenz ist ungleich Null</li> </ul> </li> </ul> <p>Die bestätigenden Hypothesentests in dieser Reihenfolge wurden abgebrochen, sobald das erste nicht-signifikante Testergebnis vorlag.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Für den primären Endpunkt der supportiven Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b wurden Sensitivitätsanalysen mit PPSnewb und PPSb und für drei sekundäre Endpunkte (HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte in Woche 12, HDSS-Verbesserung um <math>\geq 2</math> Punkte in Woche 28 (% Responder), absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Woche 12) mit PPSb durchgeführt.</p> <p><b>Interimsanalyse 2</b></p> <p>Absolute Veränderungen im HDSS und HidroQoL wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert. Alle anderen Analysen waren deskriptiv.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Sicherheitsanalysen wurden für die Sicherheitspopulation SAFb durchgeführt.</p> <p>UEs wurden nach MedRA Version 21.1 kodiert.</p> <p>UEs wurden basierend auf dem Datum des ersten Auftretens gruppiert, d.h. Start vor oder nach Tag 29/Woche 4. Wenn die Visite an Tag 29/Woche 4 nicht stattgefunden hatte, wurde das BL-Datum +28 Tage verwendet.</p> <p>Alle UEs, SUEs, behandlungsbedingte UEs, mutmaßlich unerwartete SUE, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, lokale Verträglichkeit, neurologische Untersuchungen, Produktanwendbarkeit und Vitalzeichen wurden zusammengefasst. Laborwerte wurden aufgeführt.</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde unter Verwendung eines "last observation carried forward"-Ansatzes (letzte Beobachtung übertragen) für fehlende Werte durchgeführt. Wenn die BL-Angabe zur Gesamtschweißproduktion fehlte oder auf fehlend gesetzt wurde, wurde der entsprechende Wert der Gesamtschweißproduktion, der beim Screening ermittelt wurde, als Baselinewert verwendet. Fehlende Bewertungen in Woche 12 wurden durch den in Woche 4 erhaltenen Wert ersetzt. Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die post Baseline-</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Daten erhoben wurden. Die Analyse wurde zusätzlich als vollständige Fallanalyse durchgeführt, d. h. nur für Patienten ohne fehlende Werte zu Studienbeginn und in Woche 12.</p> <p>Bei allen sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden fehlende Daten nicht durch Imputation ersetzt.</p> <p><b>Änderungen der geplanten Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Gruppierung der Begleitmedikationen nach Startdatum vor oder nach Tag 29/Woche 4, sondern nach Zeitpunkt der Einnahme. Somit getrennte Erfassung für beide Behandlungszeiträume.</li> <li>• Der Endpunkt „Absolute Veränderung von Schweregrad der Hyperhidrose nach Einschätzung der Patienten von BL bis Woche 4, 8, 28, 52 und 72“ wurde bis Woche 28 (Interimsanalyse 1) für die FASnewb analysiert, da es nur für diese Patienten einen BL-Wert gab. Post-BL-Werte wurden jedoch auch für die FASb analysiert.</li> <li>• In der Interimsanalyse 2 sollten alle geplanten Analysen deskriptiv erfolgen, mit Ausnahme der absoluten Änderungen im HDSS und HidroQoL, für die ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt wurde.</li> <li>• Zusätzliche Auflistung von behandlungsbedingten UE für die Patienten der Placebo-Gruppe aus Teil 3a.</li> <li>• Zusätzlich durchgeführte <i>post hoc</i> Analysen sind entsprechend gekennzeichnet.</li> </ul>  |
| 12                | Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle) | <p>In die Studien insgesamt eingeschlossen N = 517:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die aus der Teil 3a in die offene Teil 3b wechselten: N = 161</li> <li>• Neurekruitierte Patienten in Teil 3b: = 356</li> </ul> <p><b>Status zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 1 (Woche 28 abgeschlossen, 29.07.2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten in der Studie: N = 387</li> <li>• Vorzeitig die Studie abgebrochen: N = 91</li> <li>• Studie abgeschlossen (EOT/Woche 76): N = 39</li> </ul> <p><b>Interimsanalyse 1 - Analysepopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 28 (6 Monate) abgeschlossen. N = 315 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aus Teil 3a: N = 143 (GP-Arm: N = 75, Placebo-Arm: N = 68)</li> <li>○ Neu rekrutiert in 3b: N = 172</li> </ul> </li> <li>• Analysepopulationen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FASnewb: N = 172 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PPSnewb: N = 121</li> </ul> </li> <li>○ FASb: N = 315 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PPSb: N = 242</li> </ul> </li> <li>○ Sicherheitspopulation = FASb: N = 315</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Status zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 2 (Woche 52 abgeschlossen, 03.06.2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten in der Studie: N = 430</li> <li>• Vorzeitig die Studie abgebrochen: N = 70</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie abgeschlossen (EOT/Woche 76): N = 17</li> </ul> <p><b>Interimsanalyse 2 - Analysepopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 52 (1 Jahr) abgeschlossen. N = 100 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aus Teil 3a: N = 100 (GP-Arm: N = 54, Placebo-Arm: N = 46)</li> </ul> </li> <li>• Analysepopulationen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FASb: N = 100</li> <li>○ Sicherheitspopulation = FASb: N = 100</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>13</b>         | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung | <p>Studienbeginn (erster Patient in Teil 3a): 18.09.2018</p> <p>Interimsanalyse 1 (letzter Patient Visite Woche 28): 29.07.2020</p> <p>Interimsanalyse 2 (letzter Patient Visite Woche 52): 03.06.2020</p>  |
| <b>14</b>         | Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Ausgangsmerkmale)   | <p><b>Interimsanalyse 1 Population</b></p> <p><b>Studienpopulation (Interimsanalyse 1, FASb: N = 315, FASnewb: N = 172))</b></p> <p><u>Alter, Median (Spanne):</u></p> <p>FASb: 35 Jahre (18 – 65 Jahre)</p> <p>FASnewb: 33,5 Jahre (18 – 65 Jahre)</p> <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <p>FASb: männlich: 146 (46,3), weiblich: 169 (53,7)</p> <p>FASnewb: männlich: 71 (41,3), weiblich: 101 (58,7)</p> <p><u>Ethnie FASb, n (%):</u></p> <p>Weißer: 306 (97,1)</p> <p>Schwarze: 1 (0,3)</p> <p>Asiaten: 4 (1,3)</p> <p>Andere: 4 (1,3)</p> <p><u>Ethnie FASnewb, n (%):</u></p> <p>Weißer: 167 (97,1)</p> <p>Schwarze: 0</p> <p>Asiaten: 2 (1,2)</p> <p>Andere: 3 (1,7)</p> <p><u>BMI [kg/m<sup>2</sup>], Median (Spanne)</u></p> <p>FASb: 25,5 (18,4 – 32,3)</p> <p>FASnewb: 25,6 (18,4 – 32,3)</p> <p><u>KOF [m<sup>2</sup>], Median (Spanne)</u></p> <p>FASb: 1,91 (1,28 – 2,60)</p> <p>FASnewb: 1,91 (1,28 – 2,60)</p> <p>Schweißproduktion [mg], Median (Spanne)</p> <p>FASb: NA</p> <p>FASnewb: 203,65 (0,2 – 1351,9) (Schweißproduktion bei Visite 2b, Schweißproduktion bei BL (Visite 1b) war &lt;50 mg)</p> <p><b>Studienpopulation (Interimsanalyse 2, FASb: N = 100)</b></p> <p><u>Alter, Median (Spanne):</u> 39,0 (18 – 62)</p> <p><u>Geschlecht, n (%):</u></p> <p>männlich: 47 (47)</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>weiblich: 53 (53)</p> <p><u>Ethnie, n (%):</u></p> <p>Weißer: 98 (98)</p> <p>Schwarze: 1 (1)</p> <p>Asiaten: 1 (1)</p> <p><u>BMI [kg/m<sup>2</sup>], Median (Spanne):</u> 25,1 (18,4 – 31,7)</p> <p><u>KOF [m<sup>2</sup>], Median (Spanne):</u> 1,90 (1,49 – 2,50)</p>  |
| 15                | Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline | Die Gruppen waren bei Baseline vergleichbar.  |
| 16                | Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer  | <p><b>Interimsanalyse 1 - Analysepopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 28 (6 Monate) abgeschlossen. N = 315 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aus Teil 3a: N = 143 (GP-Arm: N = 75, Placebo-Arm: N = 68)</li> <li>○ Neu rekrutiert in 3b: N = 172</li> </ul> </li> <li>• Analysepopulationen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FASnewb: N = 172 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PPSnewb: N = 121</li> </ul> </li> <li>○ FASb: N = 315 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PPSb: N = 242</li> </ul> </li> <li>○ Sicherheitspopulation = FASb: N = 315</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Interimsanalyse 2 - Analysepopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 52 (1 Jahr) abgeschlossen. N = 100 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aus Teil 3a: N = 100 (GP-Arm: N = 54, Placebo-Arm: N = 46)</li> </ul> </li> <li>• Analysepopulationen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FASb: N = 100</li> </ul> </li> <li>• Sicherheitspopulation = FASb: N = 100</li> </ul> |
| 17                | Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden   | <p><b>Ergebnisse</b></p> <p>Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 und (Anhang 4-G) dargestellt.</p>  |
| 18                | Zusätzliche Analysen  | <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht zutreffend</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurde zwei zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss von Patienten, die Aluminiumchlorid-haltige Deodorants verwendeten</li> <li>• Ausschluss von Patienten, die Aluminiumchlorid-haltige Deodorants und möglicherweise Aluminiumchlorid-haltige Deodorants verwendeten.</li> </ul>  |
| 19                | Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse   | <p>Im Laufe der Studiendauer traten folgende UE auf:</p> <p><b>Interimsanalyse 1 (Zeitraum BL – Woche 28)</b></p> <p>Anzahl Patienten mit UE: 216</p> <p>Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten UE: 210</p>  |

| Item <sup>a</sup>          | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|----------------------------|--|---|
|                            |  | Studienabbrüche: 0<br>Todesfälle: 0<br><b>Interimsanalyse 2 (Zeitraum BL – Woche 52)</b><br>Anzahl Patienten mit UE: 79<br>Anzahl Patienten mit behandlungsbedingten UE: 79<br>Studienabbrüche: 0<br>Todesfälle: 0<br>Weitere Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.1 und Anhang 4-G dargestellt.  |
| <b>Diskussion</b>          |  |   |
| 20                         | Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung) | <b>Wirksamkeit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S. Abschnitt 4.3.1.1</li> </ul> <b>Sicherheit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S. Abschnitt 4.3.1.1</li> </ul>  |
| 21                         | Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)                 | <b>Compliance-Raten</b><br><b>Interimsanalyse 1 (Zeitraum BL – Woche 28)</b><br>Compliance bis inklusive Tag 29/Woche 4, bei Patienten die mit GP behandelt wurden (N = 247) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 75</math> % Compliance: N = 178 (72,1 %)</li> <li>• <math>\geq 50</math> % Compliance: N = 221 (89,5 %)</li> </ul> Compliance ab Tag 29/Woche 4, d.h. mindestens 2x/Woche Applikation der GP-Creme in der Sicherheitspopulation b (N = 315) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 29/Woche 4 bis Woche 8: N = 257 (81,6 %)</li> <li>• Woche 8 bis Woche 12: N = 255 (81 %)</li> <li>• Woche 12 bis Woche 28: N = 236 (74,9 %)</li> </ul> <b>Interimsanalyse 2 (Zeitraum BL – Woche 52)</b><br>Compliance bis inklusive Tag 29/Woche 4, (Sicherheitspopulation b, N = 100)<br><u>Patienten, die mit GP behandelt wurden (N = 54)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 75</math> % Compliance: N = 45 (83,3 %)</li> <li>• <math>\geq 50</math> % Compliance: N = 52 (96,3 %)</li> </ul> <u>Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (N = 46)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 75</math> % Compliance: N = 33 (71,7 %)</li> <li>• <math>\geq 50</math> % Compliance: N = 39 (84,8 %)</li> </ul> Compliance ab Tag 29/Woche 4, d.h. mindestens 2x/Woche Applikation der GP-Creme in der Sicherheitspopulation b (N = 100) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 29/Woche 4 bis Woche 8: N = 87 (87 %)</li> <li>• Woche 8 bis Woche 12: N = 90 (90 %)</li> <li>• Woche 12 bis Woche 28: N = 84 (84 %)</li> <li>• Woche 28 bis Woche 52: N = 76 (76 %)</li> </ul> |
| 22                         | Bewertung der Evidenz  | Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung handelt es sich um Evidenzlevel IV.  |
| <b>a: nach TREND 2004.</b> |  |   |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

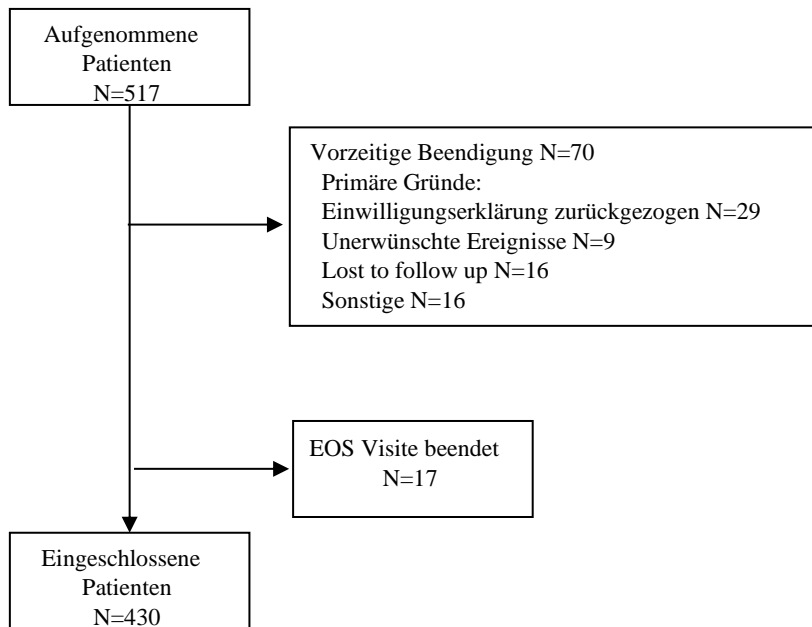


Abbildung 5: Flussdiagramm gemäß CONSORT für Hyp1-18/2016, Teil 3b, Interimsanalyse 2

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Phase 1b Studie Hyp-02/2015

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--------------------|---|--|
| <b>Studienziel</b> |   |  |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Wirksamkeit eskalierender Konzentrationen von GP bei Patienten mit axillärer Hyperhidrose. |
| <b>Methoden</b>    |   |  |
| <b>3</b>           | Studiendesign   | Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Dosiseskalationsstudie mit multiplen Dosen in einem Zentrum   |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgt am Morgen der Tage 1 bis 14.<br>Dosen: 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %   |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Nicht zutreffend   |
| <b>4</b>           | Probanden / Patienten   | 10 Patienten pro Kohorte, 8 mit aktiver Behandlung und 2 mit Placebo, in 3 Kohorten, mit mindestens 3 Patienten jeden Geschlechts in jeder Kohorte             |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostizierte schwere, primäre axilläre Hyperhidrose mit einem HDSS Score von 2, 3 oder 4.</li> <li>2. Nachweis einer Schweißproduktion von mindestens 50 mg in jeder Achselhöhle (Männer) bzw. 25 mg (Frauen) mittels Gravimetrie bei einer Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit, die für mindestens 5 min dem normalen, regionalen Klima entsprach (vorherige mindestens 30-minütige Akklimatisierung der Patienten in dem Raum).</li> <li>3. Männer und Frauen im Alter von 18 – 65 Jahren zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung und mit einem BMI von 18 – 32 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Korrigiertes QT (QTc) ≤ 450 msec, oder &lt; 480 msec bei Patienten mit Schenkelblock.</li> <li>5. Negativer Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings bei Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen im gebärfähigen Alter mussten für mindestens einen Monatszyklus vor der ersten Dosis, während der Studie und für einen Zyklus nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine geeignete Methode zur Kontrazeption oder Geburtenkontrolle verwenden. Außerdem Aufklärung über die potenziellen Risiken einer Schwangerschaft während der Teilnahme an der Studie. Akzeptable Methode der Empfängnisverhütung: Implantate, Injektionen, hormonelle Intrauterinpressare, kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (für mindestens vier Wochen / ein Zyklus vor der ersten Dosis, während und vier Wochen / ein Zyklus nach der letzten Dosis des Studienmedikaments), sexuelle Abstinenz oder vasktomierter Sexualpartner. Postmenopausale (keine Menstruation seit mindestens ein Jahr ohne alternative medizinische Ursache) oder mit chirurgischen Methoden sterilisierte Patientinnen (Eileiterunterbindung, Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie) können eingeschlossen werden. Männliche Probanden, die nicht vasktomiert waren und eine Partnerin im gebärfähigen Alter hatten mussten sich verpflichten, während der Studie kein Kind zu zeugen und Kondome mit Spermizid vom Zeitpunkt der Einnahme bis zum Ende der Studie zu verwenden.</li> <li>6. Fähigkeit, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen, einschließlich der Blutentnahmen.</li> <li>7. Fähigkeit, Art, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen und aufgrund der Fakten die Entscheidung zu treffen, freiwillig der Teilnahme und den Bestimmungen der Studie zu zustimmen sowie die Einverständniserklärung ordnungsgemäß zu unterzeichnen.</li> <li>8. Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase &lt; 2x ULN, alkalische Phosphatase und Bilirubin ≤ 1,5x ULN beim Screening (freies Bilirubin ≥ 1,5x ULN führt nicht</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>direkt zum Studienabbruch, wenn im Bilirubin-Fraktionstest das Ergebnis für direktes Bilirubin bei &lt; 35 % liegt).</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte Allergie gegenüber einer Komponente des Prüfsubstrats.</li> <li>2. Hypersensitivität gegenüber Glycopyrronium (Glycopyrrolat).</li> <li>3. Sekundäre Hyperhidrose, z. B. Hyperhidrose, als Folge einer anderen Erkrankung einschließlich Hyperthyreose, Lymphome, Malaria und klimakterische Hyperhidrose.</li> <li>4. Frühere chirurgische Behandlung der Hyperhidrose, einschließlich Sympathektomie, chirurgische Entfernung der Schweißdrüsen, Kürettage des subkutanen Gewebes und Ultraschallchirurgie.</li> <li>5. Botulinumtoxin-Behandlung der axillären Hyperhidrose innerhalb der letzten neun Monate.</li> <li>6. Bestehende oder in der Vorgeschichte neuromuskuläre Erkrankung.</li> <li>7. Winkel-Verschluss-Glaukom oder dessen Ausprägung (Engwinkelglaukom).</li> <li>8. Pilzinfektionen, andere Hautinfektionen und andere Hautkrankheiten, einschließlich Infektionen an den vorgesehenen Applikationsstellen in beiden Achselhöhlen.</li> <li>9. Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Thyreotoxikose und Männer mit einem Harnverhalt, der aufgrund einer Prostatahypertrophie eine Katheterisierung erfordert, oder mit schweren obstruktiven Symptomen einer Prostatahypertrophie.</li> <li>10. Erhebliche Herzrhythmusstörungen wie tachykardes Vorhofflimmern und sehr häufige Extrasystolen.</li> <li>11. Unkontrollierter Diabetes mellitus.</li> <li>12. Niereninsuffizienz.</li> <li>13. Autoimmunerkrankung.</li> <li>14. Asthma oder chronische Bronchitis akut oder in der Anamnese.</li> <li>15. Ileus, gastrointestinale Stenose, ausgeprägte chronisch entzündliche Darmerkrankung oder toxisches Megakolon in der Anamnese.</li> <li>16. Epilepsie.</li> <li>17. Bestehende, mögliche oder geplante Schwangerschaft oder Stillen während des Studienzeitraums.</li> <li>18. Einnahme nicht zulässiger Begleitmedikationen oder nichtzulässige Behandlungen.</li> <li>19. Verwendung von Aluminiumchlorid-haltige Antitranspirantien und Deodorantien, oralen pflanzlichen Arzneimitteln oder anderen topischen Behandlungen gegen Hyperhidrose innerhalb von 7 Tagen vor der Studienbehandlung.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>20. 20 %iges Aluminiumhydrochlorid, z. B. Drysol®, in den 2 Wochen vor dem Studienbeginn.</p> <p>21. Gleichzeitige Einnahme von Antibiotika, die die Funktion der neuromuskulären Verbindung beeinträchtigen konnten, z. B. Aminoglykosid-Antibiotika (z. B. Gentamicinsulfat, Fradiomycinsulfat), Polypeptid-Antibiotika (z. B. Polymixin-B-Sulfat), Tetracyclin-Antibiotika und Lincomycin-Antibiotika, mit Ausnahme von solchen, die in topischen antimikrobiellen Mitteln vorkommen.</p> <p>22. Gleichzeitige Anwendung von Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarinchlorid-Hydrochlorid Hydrat, Dantrolen-Natrium-Hydrat) oder Arzneimitteln, die eine muskelentspannende Wirkung haben konnten (z. B. Spectinomycinhydrochloridhydrat, Antispasmodika einschließlich Baclofen, Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Arzneimittel, Benzamide).</p> <p>23. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor der geplanten ersten Dosierung oder geplante Teilnahme an einer anderen Studie nach Eintritt in die vorliegende Studie.</p> <p>24. Psychische oder kognitive Störung, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigt, nach Aufklärung in die Teilnahme an der Studie einzuwilligen oder die festgelegten Prozeduren der Studie zu befolgen.</p> <p>25. Seropositiv für Hepatitis B oder C Virus oder HIV 1 oder 2.</p> <p>26. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten drei Jahren.</p> <p>27. Jeder Zustand oder jede Situation, die nach Meinung des Prüfarztes oder anderer Prüfer die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt haben könnte.</p> <p>28. Mitarbeiter des Sponsors oder dessen Vertreter; Mitarbeiter oder Verwandte des Prüfers.</p> <p>29. Neurologische Untersuchung mit einem Ergebnis von mehr als 1 (d.h. 2 oder 3) an Tag -1.</p> <p><b>Studienplan/Rekrutierungsaufbau</b></p> <p>Screening (Tag -28)</p> <p>Behandlungsphase ab Tag 1 bis Tag 14, Follow up bis Tag 21</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | Ein Studienzentrum: Nuvisan GmbH, Wegenerstrasse 13, 89231 Neu-Ulm, Deutschland  |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1 0.5 % SWEATNOH Wolff Cream</li> <li>• Kohorte 2 1 % SWEATNOH Wolff Cream</li> <li>• Kohorte 3 2 % SWEATNOH Wolff Cream</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>(SWEATNOH Wolff Creme war eine Glycopyrroniumbromid-Öl-in-Wasser-Emulsion, topische Anwendung einmal täglich. SWEATNOH ist identisch mit 1 % GPB-Creme (Axhidrox))</p>  |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
| <b>6</b>          | Zielkriterien  |  |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Wirksamkeit eskalierender Konzentrationen von GP bei Patienten mit axillärer Hyperhidrose.   |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung  | Nicht zutreffend   |
| <b>7</b>          | Fallzahl   | Fallzahlplanung: 30 Patienten  |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?  | 10 Patienten pro Kohorte, 8 mit aktiver Behandlung und 2 mit Placebo, in 3 Kohorten, mit mindestens 3 Patienten von jedem Geschlecht in jeder Kohorte.<br><br>Basis: In Dosis-Eskalationsstudien reichen acht Patienten pro Kohorte aus, um mögliche sehr häufige UE selbst in diesem frühen Entwicklungsstadium nachzuweisen. Ein Ereignis mit einer tatsächlichen Inzidenzrate von 25 % wird z. B. mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % bei mindestens einem Patienten beobachtet.  |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch  | Für die verblindete Datenprüfung (DSMB), die nach jeder Kohorte stattfand, wurden die Sicherheitsdaten in einem vorläufigen DSMB-Sicherheitsbericht durch das klinische Personal zusammengefasst. Die verblindeten PK-Daten wurden von der Datenabteilung in einem vorläufigen DSMB-PK-Bericht zusammengefasst.<br><br>Zusätzlich beantragte der Sponsor eine verblindete Zwischenauswertung nach den Kohorten 1 und 2, um die Möglichkeit zu haben, nächste Schritte im Entwicklungsprozess von SWEATNOH Wolff Creme mit dem BfArM zu besprechen.<br><br>Vorzeitiger Studienabbruch durch den Sponsor war aus ethischen oder wissenschaftlichen Gründen möglich.<br>Vorzeitiger Studienabbruch durch den Studienleiter aus medizinischen Gründen. |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge   | Die Patienten wurden zentral über eine computergenerierte Randomisierungsliste zu 0,5 %, 1 % oder 2 % SWEATNOH Wolff Creme oder Placebo Creme randomisiert.  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung   | Vor der ersten Verabreichung erhielten die Patienten die niedrigste verfügbare Nummer auf der Randomisierungsliste (Nummer 001, usw.). Diese Nummer ordnete sie dem Wirkstoff oder Placebo zu. Die niedrigste Randomisierungsnummer wurde dem ersten Patienten in der Studie zugewiesen; die zweitniedrigste Nummer wurde für den zweiten Patienten verwendet, und so weiter.  |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)  | Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung.  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Alle Studienbeteiligten waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet.<br>Die Studienmedikation/Placebo wurde vom Sponsor für die einzelnen Patienten mit entsprechender studienspezifischer Kennzeichnung bereitgestellt.          |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Zentrale, computergenerierte Randomisierung   |
| <b>11</b>         | Verblindung   |   |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a-c): Alle Studienbeteiligten waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet.  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Studienmedikation und Placebo waren durch Aussehen, Geruch und andere Parameter nicht zu unterscheiden soweit dies zur Erreichung der Studienziele erforderlich und technisch machbar war.  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |   |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | Es handelte sich um eine explorative Studie ohne formale statistische Hypothesen. Alle Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden deskriptiv und explorativ interpretiert.   |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen   | Nicht zutreffend  |
| <b>Resultate</b>  |   |   |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)   | Screening von 90 Patienten<br>Aufnahme von 30 Patienten   |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung  | a)-c):<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1 0.5 % SWEATNOH Wolff Cream: 8 Patienten</li> <li>• Kohorte 2 1 % SWEATNOH Wolff Cream: 8 Patienten</li> <li>• Kohorte 3 2 % SWEATNOH Wolff Cream: 8 Patienten</li> <li>• Placebo: 6 Patienten</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|------------------------------|---|---|
|                              | gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden |   |
| <b>13b</b>                   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen  | Nicht zutreffend  |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung   |   |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung  | Studienbeginn (erster Patient gescreent): 02.11.2016<br>Studienende (letzter Patient abgeschlossen): 03.07.2017 |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde   | Die Studie wurde wie geplant beendet.   |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |   |   |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

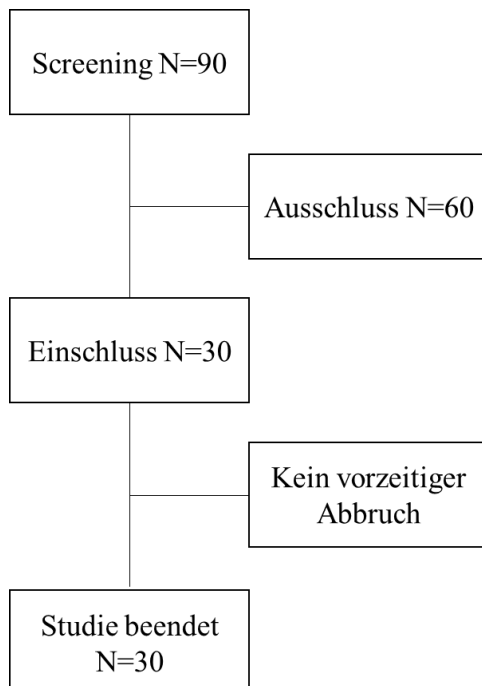


Abbildung 6: Flussdiagramm gemäß CONSORT für Hyp-2/2015

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hyp1-18/2016 Teil 3a

**Studie: Hyp1-18/2016 Teil 3a**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle  | Kürzel |
|--|--------|
| Clinical Study Protocol: Hyp1-18/2016, Version 2.0                   | A      |
| Statistical Analysis Plan: Hyp1-18/2016, Teil 3a, Version 1.0        | B      |
| Clinical Study Report: Hyp1-18/2016, Teil 3a, Final 1.0 (29.04.2020) | C      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:  
Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Hyp1-18/2016 Teil 3a ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Vergleichsstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 dem Glycopyrronium-Arm oder Placebo-Arm zugewiesen. (A) Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse beider Studienarme berücksichtigt.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Geeignete Personen wurden zentral mittels computergenerierter, permutierter Block-Randomisierung ohne Stratifizierung in die Behandlungsarme randomisiert. (A)

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuteilungssequenz wurde durch einen unabhängigen Statistiker erstellt, der nicht anderweitig in die Studie involviert war. Alle Studienbeteiligten waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet. (A)

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patienten waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Glycopyrronium-Creme und die Placebo-Creme im Hinblick auf Aussehen, Textur und Geruch gleich und waren identisch verpackt und beschriftet. (A)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle Behandler waren während der doppelblinden Phase im Hinblick auf die Behandlung verblindet. (A)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Studie Hyp1-18/2016 wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Teil 3a durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. (A, B, C)

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Absolute und prozentuale Veränderung der Schweißproduktion

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. (A)

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASa Population durchgeführt. Diese umfasst 87 Patienten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden und 84 Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde unter Verwendung eines "last observation carried forward"-Ansatzes (letzte Beobachtung übertragen) für fehlende Baselinewerte durchgeführt. Wenn die Baseline-Angabe zur Gesamtschweißproduktion fehlte oder auf fehlend gesetzt wurde, wurde der entsprechende Wert der Gesamtschweißproduktion, der beim Screening ermittelt wurde, als Baselinewert verwendet. Fehlende Bewertungen in Woche 12 wurden durch den in Woche 4 erhaltenen Wert ersetzt. Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die post Baseline-Daten erhoben wurden. Die Analyse wurde zusätzlich als vollständige Fallanalyse durchgeführt, d. h. nur für Patienten ohne fehlende Werte zu Studienbeginn und in Woche 12.

Bei der Analyse wurden keine weiteren Imputationen fehlender Daten vorgenommen. (A, B, C)

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. (C)

---

**Endpunkt: Absolute Veränderung im HDSS und HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte (% Responder)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASa Population durchgeführt. Diese umfasst 87 Patienten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden und 84 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Bei der Analyse wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen. (C)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  nein



Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. (C)

---

**Endpunkt: Absolute Veränderung im HidroQoL und Responder-Analyse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASa Population durchgeführt. Diese umfasst 87 Patienten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden und 84 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Bei der Analyse wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen. (C)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. (C)

---

**Endpunkt: Absolute Veränderung im DLQI und Responder-Analyse****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASa Population durchgeführt. Diese umfasst 87 Patienten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden und 84 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Bei der Analyse wurde keine Imputation fehlender Daten vorgenommen. (C)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. (C)

---

### Endpunkte: Generelle und spezifische Verträglichkeit

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. (A)

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse der Endpunkte wurde in der Sicherheitspopulation a (SAFa) durchgeführt. Diese umfasst 87 Patienten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden und 84 Patienten, die Placebo erhalten hatten. Somit wurden in der Sicherheitspopulation a alle Patienten (100 %) der FASa berücksichtigt. Bei den Analysen wurden keine Imputationen fehlender Daten vorgenommen. (C)

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (C)

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Sicherheitspopulation. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine

---

ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte als niedrig eingestuft. (C)

---

**Studie: Hyp1-18/2016 Teil 3b****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle   | Kürzel |
|---|--------|
| Clinical Study Protocol: Hyp1-18/2016, Version 2.0                      | A      |
| Statistical Analysis Plan: Hyp1-18/2016, Teil 3b, Version 3.0           | B      |
| Clinical Study Report: Hyp1-18/2016, Teil 3a/3b, Final 1.0 (05.02.2021) | C      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Der Teil 3b Part der Studie Hyp1-18/2016 wurde als offene Studie durchgeführt. (A, B)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die offene Teil 3b der Studie Hyp1-18/2016 wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor in der randomisierten, doppelblinden Teil 3a für vier Wochen mit Glycopyrronium oder Placebo behandelt wurden, sowie Patienten, die neu rekrutiert wurden. Patienten, die für die Teil 3b neu rekrutiert wurden, sollten zunächst über einen Zeitraum von vier Wochen einmal täglich GP in beiden Achselhöhlen anwenden. Im Anschluss daran (ab Visite 4b) sollte Glycopyrronium nach Bedarf (mindestens zweimal pro Woche, aber nicht häufiger als einmal pro Tag) angewandt werden. Patienten, die aus Teil 3a in die offene Studie wechselten, sollten, unabhängig davon ob zuvor Glycopyrronium verwendet wurde oder Placebo, beginnend an Tag 29 Glycopyrronium nach Bedarf (mindestens zweimal pro Woche, aber nicht häufiger als einmal pro Tag) anwenden. Aus diesem Studiendesign ergibt sich zum Teil eine zeitliche Parallelität der Gruppen. Von dem Zeitpunkt an, wo alle Patienten Glycopyrronium nach Bedarf anwendeten (Tag 29/Woche 4), ging die Teil 3b in eine einarmige Studie über. (C)

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Im Teil 3b Part der Studie Hyp1-18/2016 wurden für neu rekrutierte Patienten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien angewandt wie zuvor im Teil 3a Part. Somit waren die Patientenpopulationen im Hinblick auf Baseline-Charakteristika und Baseline-Krankheits-Charakteristika vergleichbar. (B, C)

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Designs waren die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet. (B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Designs waren die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet. (B)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (C)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Absolute und prozentuale Veränderung der Schweißproduktion**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASnewb Population durchgeführt. Diese umfasst bei der Interimsanalyse 1 172 Patienten, die entsprechend der Studienvorgaben Glycopyrronium verwendet hatten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte, wie im SAP prädefiniert. (B)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Absolute Veränderung im HDSS und HDSS-Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte (% Responder)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASnewb und der gesamten FASb Population durchgeführt. Diese umfasst bei der Interimsanalyse 2 100 Patienten (FASb) und bei der Interimsanalyse 1 172 Patienten (FASnewb) bzw. 315 Patienten (FASb) entsprechend der Studienvorgaben Glycopyrronium verwendet hatten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte, wie im SAP prädefiniert. (B)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Absolute Veränderung von Schweregrad der Hyperhidrose nach Einschätzung der Patienten****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:



---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASnewb Population durchgeführt. Diese umfasst bei der Interimsanalyse 1 172 Patienten, die entsprechend der Studienvorgaben Glycopyrronium verwendet hatten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte, wie im SAP prädefiniert. (B)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Absolute Veränderung im HidroQoL und Responder-Analyse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASnewb und der gesamten FASb Population durchgeführt. Diese umfasst bei der Interimsanalyse 2 100 Patienten (FASb) und bei der Interimsanalyse 1 172 Patienten (FASnewb) bzw. 315 Patienten (FASb) die entsprechend der Studienvorgaben Glycopyrronium verwendet haben.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte, wie im SAP prädefiniert. (B)

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Absolute Veränderung im DLQI und Responder-Analyse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (A)

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der FASnewb und der gesamten FASb Population durchgeführt. Diese umfasst bei der Interimsanalyse 2 100 Patienten (FASb) und bei der Interimsanalyse 1 172 Patienten (FASnewb) bzw. 315 Patienten (FASb) die entsprechend der Studienvorgaben Glycopyrronium verwendet haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte, wie im SAP prädefiniert. (B)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Generelle und spezifische Verträglichkeit:****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. (A)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Sicherheitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Sicherheitsanalyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Sicherheitspopulation (SAFb = FASb). Sie bezog sich auf alle Patienten, die wie behandelt ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung erfolgte, wie im SAP prädefiniert. (B)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (B)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.



Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G****Inhalt**

|   |            |
|---|------------|
| <b>Supportive Analysen .....</b>  | <b>245</b> |
| <b>Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b.....</b>  | <b>245</b> |
| Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Woche 12 –<br>Interimsanalyse 1 (FASnewb, PPSnewb), logarithmische Werte.....   | 245        |
| Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Woche 12 –<br>Interimsanalyse 1 - Sensitivitätsanalysen I und II (FASnewb), logarithmische Werte                      | 245        |
| HDSS Responder ( $\geq 2$ Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 12 – Anteil<br>an Respondern $> 25\%$ - Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb).....                            | 246        |
| HDSS Responder ( $\geq 2$ Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 12 – Anteil<br>an Respondern $> 25\%$ - Interimsanalyse 1 - Sensitivitätsanalysen I und II (FASb) ...  | 246        |
| HDSS Responder ( $\geq 2$ Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 28 – Anteil<br>an Respondern $> 25\%$ - Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb).....                            | 247        |
| HDSS Responder ( $\geq 2$ Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 28 – Anteil<br>an Respondern $> 25\%$ - Interimsanalyse 1 - Sensitivitätsanalysen I und II (FASb) ...  | 247        |
| Absolute Veränderung in HidroQoL (Gesamtscore) von Baseline bis Woche 12 -<br>Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb) .....  | 248        |
| Absolute Veränderung in HidroQoL (Gesamtscore) von Baseline bis Woche 12 -<br>Interimsanalyse 1 – Sensitivitätsanalysen und II (FASb).....  | 248        |
| Relative Veränderung der Schweißproduktion [%] von Baseline bis Woche 4 und Woche<br>12 - Interimsanalyse 1 (FASnewb) .....   | 249        |
| Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Woche 4 -<br>Interimsanalyse 1 (FASnewb), logarithmische Werte .....  | 249        |
| Anteil an Respondern (Schweißreduktion um $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ , und $\geq 90\%$ ) gemessen in<br>Woche 4 und Woche 12 - Interimsanalyse 1 (FASnewb, N = 172) .....          | 250        |
| HDSS Responder (Verbesserung um $\geq 2$ Punkte gegenüber Baseline) in Woche 4 und<br>Woche 8 (ungleich $25\%$ ) - Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb).....                         | 250        |
| HDSS Responder (Verbesserung um $\geq 2$ Punkte gegenüber Baseline) in Woche 12<br>(ungleich $50\%$ ) - Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb) .....                                      | 251        |
| Absolute Veränderung in HDSS von Baseline bis Wochen 4, 8, 12 und 28 -<br>Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb) .....   | 251        |
| Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Wochen 4, 8 und 28 –<br>Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb) .....   | 252        |
| HidroQoL Responder (Verbesserung um $\geq 4$ Punkte gegenüber Baseline) in Wochen 4, 8,<br>12 und 28 (ungleich $25\%$ , ungleich $50\%$ ) - Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb).... | 252        |
| Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Wochen 4, 8, 12 und 28 -<br>Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb) .....   | 253        |
| Absolute Veränderung des Patienten-bewerteten Hyperhidrose Schweregrads von<br>Baseline bis Wochen 4, 8, 12 und 28 - Interimsanalyse 1 (FASb).....                                | 254        |
| Absolute Veränderung in HDSS von Baseline bis Wochen 8, 12, 28 und 52 –<br>Interimsanalyse 2 (FASb, N = 100) .....  | 254        |
| Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Wochen 8, 28 and 52 -<br>Interimsanalyse 2 (FASb, N = 100) .....  | 255        |
| Therapie-Compliance bis einschließlich Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 1<br>(ausschließlich mit Glycopyrronium behandelte Patienten, N = 247).....                               | 255        |

|   |            |
|---|------------|
| Therapie-Compliance nach Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 1 (SAFb, N = 315).....  | 256        |
| Therapie-Compliance bis einschließlich Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 2 (SAFb, N = 100).....  | 256        |
| Therapie-Compliance nach Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 2 (SAFb, N = 100).....  | 257        |
| Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse - Interimsanalyse 1 (SAFb, N = 315).....   | 257        |
| Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse - Interimsanalyse 2 (SAFb, N = 100).....   | 258        |
| UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm (SAFb, N = 518).....                                | 258        |
| UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm (SAFb, N = 518)..... | 259        |
| <b>Phase 1b Studie Hyp-02/2015 .....</b>  | <b>262</b> |
| Absolute Werte für die Schweißproduktion und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS).....   | 262        |
| Responder-Analyse: Patienten mit einer Schweißreduktion um $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ und $\geq 90\%$ gegenüber Baseline in der Studie Hyp-02/2015 (FAS).....  | 263        |
| Absolute Werte der HDSS und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS) .....   | 264        |
| HDSS-Responder in Studie Hyp-02/2015 (FAS).....   | 265        |
| Absolute Werte in HidroQoL (Gesamtscore) und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS).....   | 266        |
| Absolute Werte in DLQI und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS) .....  | 267        |
| Behandlungsbedingte UE in Studie Hyp-02/2015 (SAF, N=30).....   | 268        |
| <b>Zeitrahmen für die Einnahme verbotener Medikamente in Studie Hyp1-18/2016 .....</b>  | <b>269</b> |

**Supportive Analysen****Studie Hyp1-18/2016, Teil 3b**

Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Woche 12 – Interimsanalyse 1 (FASnewb, PPSnewb), logarithmische Werte

| FASnewb<br>(N = 172) |  |   |                     | PPSnewb<br>(N = 121) |  |   |                     |
|----------------------|--|---|---------------------|----------------------|--|---|---------------------|
| MW BLb<br>(SD)       | MW<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>(SD) | Schätzer <sup>b</sup><br>97,06 %-KI         | p-Wert <sup>c</sup> | MW BLb<br>(SD)       | MW<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>(SD) | Schätzer <sup>b</sup><br>97,06 %-KI         | p-Wert <sup>c</sup> |
| 5,220<br>(1,075)     | -1,573<br>(2,115) <sup>a</sup>           | -1,536<br>[-1,979; -<br>1,092] <sup>a</sup> | < 0,0001            | 5,268<br>(1,128)     | -1,534<br>(2,187) <sup>b</sup>           | -1,497<br>[-1,952; -<br>1,041] <sup>b</sup> | < 0,0001            |

a: N = 168; b: Mixed effects Modell für Veränderung gegenüber BL; c: 2-sided,  $\alpha = 0.0294$ .  
 BLb: Baseline b, KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten, PPSnewb: Per Protocol-Set Population, neu rekrutiert für Teil 3b, SD: Standardabweichung.  
 Quelle: (14) Tabelle 4.1.1\_I, Abschnitt 15.3.1.

Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Woche 12 – Interimsanalyse 1 - Sensitivitätsanalysen I und II (FASnewb), logarithmische Werte

| Sensitivitätsanalyse I<br>(N = 169) |  |   |                     | Sensitivitätsanalyse II<br>(N = 153) |  |   |                     |
|-------------------------------------|--|---|---------------------|--------------------------------------|--|---|---------------------|
| MW BLb<br>(SD)                      | MW<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>(SD) | Schätzer <sup>b</sup><br>97,06 %-KI         | p-Wert <sup>c</sup> | MW BLb<br>(SD)                       | MW<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>(SD) | Schätzer <sup>b</sup><br>97,06 %-KI         | p-Wert <sup>d</sup> |
| 5,222<br>(1,080)                    | -1,563<br>(2,092) <sup>a</sup>           | -1,528<br>[-1,945; -<br>1,111] <sup>a</sup> | < 0,0001            | 5,208<br>(1,055)                     | -1,621<br>(2,078) <sup>b</sup>           | -1,594<br>[-2,022; -<br>1,166] <sup>b</sup> | < 0,0001            |

SA I: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 12 ein Aluminiumchlorid-haltiges Deodorant verwendeten.  
 SA II: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 12 ein Deodorant verwendeten, das Aluminiumchlorid enthält oder enthalten könnte.  
 a: N = 165; b: N = 149; c: Mixed effects Modell für Veränderung gegenüber BL; d: 2-sided,  $\alpha = 0.0294$ .  
 BLb: Baseline b, KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten, SA: Sensitivitätsanalyse, SD: Standardabweichung.  
 Quelle: (14) Tabelle 4.1.3\_I, Abschnitt 15.3.1.

HDSS Responder ( $\geq 2$  Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 12 – Anteil an Respondern  $> 25\%$  - Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb)

| FASb<br>(N = 315)               |                             |                     | PPSb<br>(N = 242)               |                             |                     |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Responder<br>N (%) <sup>a</sup> | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> | Responder<br>N (%) <sup>a</sup> | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> |
| 104<br>(33,0)                   | 0,33<br>[0,27; 0,40]        | 0,0005              | 83<br>(34,3)                    | 0,34<br>[0,27; 0,42]        | 0,0004              |

Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.  
a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation. b: Clopper-Pearson, exakt 1-seitig 98,53 %;  
c: 1-Stichproben binomial Test, 1-seitig,  $\alpha = 0,0147$ .  
KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis disease severity scale,  
N: Anzahl Patienten, PPSb: Per Protocol-Set Population, Teil 3b.  
Quelle: (14) Tabelle 4.2.1\_I, Abschnitt 15.3.2.

HDSS Responder ( $\geq 2$  Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 12 – Anteil an Respondern  $> 25\%$  - Interimsanalyse 1 - Sensitivitätsanalysen I und II (FASb)

| Sensitivitätsanalyse I<br>(N = 312) |                             |                     | Sensitivitätsanalyse II<br>(N = 295) |                             |                     |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Responder<br>N (%) <sup>a</sup>     | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> | Responder<br>N (%) <sup>a</sup>      | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> |
| 102<br>(32,7)                       | 0,33<br>[0,26; 0,40]        | 0,0009              | 98<br>(33,2)                         | 0,33<br>[0,27; 0,40]        | 0,0006              |

Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.  
SA I: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 12 ein Aluminiumchlorid-haltiges Deodorant verwendeten.  
SA II: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 12 ein Deodorant verwendeten, das Aluminiumchlorid enthält oder enthalten könnte.  
a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation. b: Clopper-Pearson, exakt 1-seitig 98,53 %;  
KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis disease severity scale,  
N: Anzahl Patienten, SA: Sensitivitätsanalyse.  
Quelle: (14) Tabelle 4.2.4\_I, Abschnitt 15.3.2.

HDSS Responder ( $\geq 2$  Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 28 – Anteil an Respondern  $> 25\%$  - Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb)

| FASb<br>(N = 315)               |                             |                     | PPSb<br>(N = 242)               |                             |                     |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Responder<br>N (%) <sup>a</sup> | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> | Responder<br>N (%) <sup>a</sup> | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> |
| 124<br>(39,4)                   | 0,39<br>[0,33; 0,46]        | < 0,0001            | 99<br>(40,9)                    | 0,41<br>[0,33; 0,49]        | < 0,0001            |

Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.  
a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation. b: Clopper-Pearson, exakt 1-seitig 98,53 %;  
c: 1-Stichproben binomial Test, 1-seitig,  $\alpha = 0,0147$ .  
KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis disease severity scale,  
N: Anzahl Patienten, PPSb: Per Protocol- Set Population, Teil 3b.  
Quelle: (14) Tabelle 4.2.2\_I, Abschnitt 15.3.2.

HDSS Responder ( $\geq 2$  Punkte Verbesserung gegenüber Baseline) in Woche 28 – Anteil an Respondern  $> 25\%$  - Interimsanalyse 1 - Sensitivitätsanalysen I und II (FASb)

| Sensitivitätsanalyse I<br>(N = 311) |                             |                     | Sensitivitätsanalyse II<br>(N = 287) |                             |                     |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Responder<br>N (%) <sup>a</sup>     | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> | Responder<br>N (%) <sup>a</sup>      | Anteil<br>(KI) <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> |
| 123<br>(39,5)                       | 0,40<br>[0,33; 0,47]        | < 0,0001            | 115<br>(40,1)                        | 0,40<br>[0,33; 0,47]        | < 0,0001            |

Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.  
SA I: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 28 ein Aluminiumchlorid-haltiges Deodorant verwendeten.  
SA II: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 28 ein Deodorant verwendeten, das Aluminiumchlorid enthält oder enthalten könnte.  
a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation. b: Clopper-Pearson, exakt 1-seitig 98,53 %;  
c: 1-Stichproben binomial Test, 1-seitig,  $\alpha = 0,0147$ .  
KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis disease severity scale,  
N: Anzahl Patienten, SA: Sensitivitätsanalyse.  
Quelle: (14) Tabelle 4.2.5\_I, Abschnitt 15.3.2.



Absolute Veränderung in HidroQoL (Gesamtscore) von Baseline bis Woche 12 -  
Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb)

| FASb<br>(N = 315)              |                                |  |                     | PPSb<br>(N = 242)              |                                |  |                     |
|--------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|
| Median<br>BLa<br>(Min;<br>Max) | Median<br>BLb<br>(Min;<br>Max) | Mediane<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>[97,06 %-<br>KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> | Median<br>BLa<br>(Min;<br>Max) | Median<br>BLb<br>(Min;<br>Max) | Mediane<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>[97,06 %-<br>KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| 29,0<br>(10; 36) <sup>c</sup>  | 27,0<br>(6; 36) <sup>d</sup>   | -12,0<br>[-14,0; -<br>10,0] <sup>e</sup>                               | < 0,0001            | 29,0<br>(14; 36) <sup>f</sup>  | 27,0<br>(6; 36) <sup>g</sup>   | -13,0<br>[-14,0; -<br>11,0] <sup>h</sup>                               | < 0,0001            |

Bei den Patienten, die in die Studie überwechselten, wurde der Baselinewert während der Teil 3a (Baseline a) ermittelt.

a: Hahn-Meeker, 97,06 %; b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig,  $\alpha = 0,0294$ ; c: N = 142; d: N = 171; e: N = 310; f: N = 120; g: N = 120; h: N = 239.

BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HidroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life Index,  
N: Anzahl Patienten, PPSb: Per Protocol-Set Population, Teil 3b.

Quelle: (14) Tabelle 4.2.3\_I, Abschnitt 15.3.2.

Absolute Veränderung in HidroQoL (Gesamtscore) von Baseline bis Woche 12 -  
Interimsanalyse 1 – Sensitivitätsanalysen und II (FASb)

| Sensitivitätsanalyse I<br>(N = 307) |                                |  |                     | Sensitivitätsanalyse II<br>(N = 291) |                                |  |                     |
|-------------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|
| Median<br>BLa<br>(Min;<br>Max)      | Median<br>BLb<br>(Min;<br>Max) | Mediane<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>[97,06 %-<br>KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> | Median<br>BLa<br>(Min;<br>Max)       | Median<br>BLb<br>(Min;<br>Max) | Mediane<br>Veränd.<br>bis Woche<br>12<br>[97,06 %-<br>KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| 29,0<br>(10; 36) <sup>c</sup>       | 27,0<br>(6; 36) <sup>d</sup>   | -12,0<br>[-14,0; -<br>10,0]  | < 0,0001            | 29,0<br>(10; 36) <sup>e</sup>        | 27,0<br>(6; 36) <sup>f</sup>   | -13,0<br>[-14,0; -<br>10,0]  | < 0,0001            |

Bei den Patienten, die in die Studie überwechselten, wurde der Baselinewert während der Teil 3a (Baseline a) ermittelt.

SA I: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 12 ein Aluminiumchlorid-haltiges Deodorant verwendeten.

SA II: Ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 1 Woche vor Woche 12 ein Deodorant verwendeten, das Aluminiumchlorid enthält oder enthalten könnte.

a: Hahn-Meeker, 97,06 %; b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig,  $\alpha = 0,0294$ ; c: N = 142; d: N = 168; e: N = 141; f: N = 153.

BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HidroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life Index,  
N: Anzahl Patienten, SA: Sensitivitätsanalyse.

Quelle: (14) Tabelle 4.2.6\_I, Abschnitt 15.3.2.

## Relative Veränderung der Schweißproduktion [%] von Baseline bis Woche 4 und Woche 12 - Interimsanalyse 1 (FASnewb)

| Schweißproduktion                    | FASnewb |                           |                        |                     |
|--------------------------------------|---------|---------------------------|------------------------|---------------------|
|                                      | n       | Median<br>(Min; Max)      | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| Absolute Werte                       |         |                           |                        |                     |
| BL b                                 | 172     | 203,65<br>(0,2; 1352)     |                        |                     |
| Relative Veränd.<br>gegenüber BL [%] |         |                           |                        |                     |
| Woche 4                              | 164     | -69,495<br>(-99,94; 1250) | [-77,200; -61,890]     | < 0,0001            |
| Woche 12                             | 168     | -68,680<br>(-99,97; 4800) | [-76,340; -57,900]     | < 0,0001            |

a: Hahn-Meeker; b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig,  $\alpha = 0,05$ .  
 BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, n = Anzahl Patienten in Analyse.  
 Quelle: (14) Tabelle 4.1.1\_I, Abschnitt 15.3.1; Tabelle 4.3.1\_I, Abschnitt 15.3.3.

## Absolute Veränderung der Schweißproduktion von Baseline bis Woche 4 - Interimsanalyse 1 (FASnewb), logarithmische Werte

| Schweißproduktion          | FASnewb |                   |                               |                     |
|----------------------------|---------|-------------------|-------------------------------|---------------------|
|                            | n       | MW<br>(SD)        | [95 %-KI]                     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Absolute Werte             |         |                   |                               |                     |
| BL b                       | 172     | 5,220<br>(1,075)  |                               |                     |
| Veränderung bis<br>Woche 4 | 164     | -1,724<br>(1,995) | [-2,031; -1,416] <sup>a</sup> | < 0,0001            |

a: 1-Stichproben t-Test, 2-seitig,  $\alpha = 0,05$ .  
 BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten in Analyse, SD: Standardabweichung.  
 Quelle: (14) Tabelle 4.1.1\_I, Abschnitt 15.3.1; Tabelle 4.3.2\_I, Abschnitt 15.3.3.

Anteil an Respondern (Schweißreduktion um  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ , und  $\geq 90\%$ ) gemessen in Woche 4 und Woche 12 - Interimsanalyse 1 (FASnewb, N = 172)

|                               | FASnewb<br>(N = 172) |                  |                        |
|-------------------------------|----------------------|------------------|------------------------|
| Schweißreduktion gegenüber BL | n (%) <sup>a</sup>   | Anteil Responder | [95 %-KI] <sup>b</sup> |
| <b>Woche 4</b>                |                      |                  |                        |
| $\geq 50\%$                   | 113<br>(65,7)        | 0,66             | [0,58; 0,73]           |
| $\geq 75\%$                   | 74<br>(43,0)         | 0,43             | [0,36; 0,51]           |
| $\geq 90\%$                   | 41<br>(23,8)         | 0,24             | [0,18; 0,31]           |
| <b>Woche 12</b>               |                      |                  |                        |
| $\geq 50\%$                   | 109<br>(63,4)        | 0,63             | [0,56; 0,71]           |
| $\geq 75\%$                   | 72<br>(41,9)         | 0,42             | [0,34; 0,50]           |
| $\geq 90\%$                   | 40<br>(23,3)         | 0,23             | [0,17; 0,30]           |

Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.  
a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation; b: Clopper-Pearson.  
BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten.  
Quelle: (14) Tabelle 4.3.3\_I, Abschnitt 15.3.3.

HDSS Responder (Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte gegenüber Baseline) in Woche 4 und Woche 8 (ungleich 25 %) - Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb)

| Visite (Analysepopulation) | N   | n (%) <sup>a</sup> | Anteil Responder | [95 %-KI] <sup>b</sup> |
|----------------------------|-----|--------------------|------------------|------------------------|
| Woche 4 (FASnewb)          | 172 | 39<br>(22,7)       | 0,23             | [0,17; 0,30]           |
| Woche 8 (FASb)             | 315 | 98<br>(31,1)       | 0,31             | [0,26; 0,37]           |

In Woche 4 wurden nur neu rekrutierte Patienten bewertet. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.  
a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation. b: Clopper-Pearson.  
KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Analyse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Visite<br>(Analysepopulation)                   | N | n (%) <sup>a</sup> | Anteil Responder | [95 %-KI] <sup>b</sup> |
|---|---|--------------------|------------------|------------------------|
| Quelle: (14) Tabelle 4.3.4_I, Abschnitt 15.3.3. |   |                    |                  |                        |

HDSS Responder (Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte gegenüber Baseline) in Woche 12 (ungleich 50 %) - Interimsanalyse 1 (FASb, PPSb)

| Analysepopulation   | n   | n (%) <sup>a</sup> | Anteil Responder | [95 %-KI] <sup>b</sup> |
|---|-----|--------------------|------------------|------------------------|
| FASb  | 315 | 104<br>(33,0)      | 0,33             | [0,28; 0,39]           |
| PPSb  | 242 | 83<br>(34,3)       | 0,34             | [0,28; 0,41]           |
| Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet.<br>a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation. b: Clopper-Pearson.<br>KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Analyse, PPSb: Per Protocol-Set Population, Teil 3b<br>Quelle: (14) Tabelle 4.2.1_I, Abschnitt 15.3.2; Tabelle 4.3.9_I, Abschnitt 15.3.3. |     |                    |                  |                        |

Absolute Veränderung in HDSS von Baseline bis Wochen 4, 8, 12 und 28 - Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb)

| HDSS   | n   | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|--|-----|----------------------|------------------------|---------------------|
| BL a   | 143 | 4,0<br>(3; 4)        |                        |                     |
| BL a   | 171 | 3,0<br>(3; 4)        |                        |                     |
| Veränderung<br>gegenüber BL  |     |                      |                        |                     |
| Woche 4  | 167 | -1,0<br>(-3; 1)      | [-1,0; -1,0]           | < 0,0001            |
| Woche 8  | 308 | -1,0<br>(-3; 1)      | [-1,0; -1,0]           | < 0,0001            |
| Woche 12   | 313 | -1,0<br>(-3; 1)      | [-1,0; -1,0]           | < 0,0001            |
| Woche 28   | 309 | -1,0<br>(-3; 1)      | [-1,0; -1,0]           | < 0,0001            |
| Bei den Patienten, die in die Studie überwechselten, wurde der Baselinewert während der Teil 3a (Baseline a) ermittelt. In Woche 4 wurden nur neu rekrutierte Patienten bewertet.<br>a: Hahn-Meeker. b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig, $\alpha = 0.05$ . |     |                      |                        |                     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| HDSS  | n | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|---|---|----------------------|------------------------|---------------------|
| BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Analyse.<br>Quelle: (14) Tabelle 4.3.5_I, Abschnitt 15.3.3. |   |                      |                        |                     |

#### Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Wochen 4, 8 und 28 – Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb)

| HidroQoL<br>Visite  | n   | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|---|-----|----------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Gesamtscore</b>  |     |                      |                        |                     |
| BL a  | 142 | 29,0<br>(10; 36)     |                        |                     |
| BL b  | 171 | 27,0<br>(6; 36)      |                        |                     |
| Veränderung<br>gegenüber BL   |     |                      |                        |                     |
| Woche 4<br>(FASnewb)  | 167 | -8,0<br>(-36; 5)     | [-10,0; -6,0]          | < 0,0001            |
| Woche 8<br>(FASb)   | 306 | -11,0<br>(-36; 5)    | [-12,0; -9,0]          | < 0,0001            |
| Woche 28<br>(FASb)  | 309 | -14,0<br>(-36; 6)    | [-15,0; -12,0]         | < 0,0001            |
| Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet. In Woche 4 wurden nur neu rekrutierte Patienten bewertet.<br>a: Hahn-Meeker, 97,06 %; b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig, $\alpha = 0.05$ .<br>BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, HidroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life Index, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Analyse.<br>Quelle: (14) Tabelle 4.3.7_I, Abschnitt 15.3.3. |     |                      |                        |                     |

#### HidroQoL Responder (Verbesserung um $\geq 4$ Punkte gegenüber Baseline) in Wochen 4, 8, 12 und 28 (ungleich 25 %, ungleich 50 %) - Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb)

| Visite<br>(Analysepopulation) | n   | n (%) <sup>a</sup> | Anteil Responder | [95 %-KI] <sup>b</sup> |
|-------------------------------|-----|--------------------|------------------|------------------------|
| Woche 4<br>(FASnewb)          | 172 | 119<br>(69,2)      | 0,69             | [0,62; 0,76]           |
| Woche 8<br>(FASb)             | 315 | 245<br>(77,8)      | 0,78             | [0,73; 0,82]           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Visite<br>(Analysepopulation) | n   | n (%) <sup>a</sup> | Anteil Responder | [95 %-KI] <sup>b</sup> |
|-------------------------------|-----|--------------------|------------------|------------------------|
| Woche 12<br>(FASb)            | 315 | 269<br>(85,4)      | 0,85             | [0,81; 0,89]           |
| Woche 28<br>(FASb)            | 315 | 269<br>(85,4)      | 0,85             | [0,81; 0,89]           |

Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder betrachtet. In Woche 4 wurden nur neu rekrutierte Patienten bewertet.

a: Prozentsatz auf der Grundlage der Anzahl der Patienten je Analysepopulation. b: Clopper-Pearson.

KI: Konfidenzintervall, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, HidroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life Index, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Analyse.

Quelle: (14) Tabelle 4.3.10\_I, Abschnitt 15.3.3.

#### Absolute Veränderung in DLQI von Baseline bis Wochen 4, 8, 12 und 28 - Interimsanalyse 1 (FASnewb, FASb)

| Visite                      | n   | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|-----------------------------|-----|----------------------|------------------------|---------------------|
| BL a                        | 142 | 14,0<br>(0; 30)      |                        |                     |
| BL b                        | 171 | 11,0<br>(0; 30)      |                        |                     |
| Veränderung<br>gegenüber BL |     |                      |                        |                     |
| Woche 4<br>(FASnewb)        | 167 | -6,0<br>(-27; 13)    | [-7,0; -5,0]           | < 0,0001            |
| Woche 8<br>(FASb)           | 306 | -7,0<br>(-25; 19)    | [-8,0; -6,0]           | < 0,0001            |
| Woche 12<br>(FASb)          | 311 | -8,0<br>(-27; 21)    | [-9,0; -7,0]           | < 0,0001            |
| Woche 28<br>(FASb)          | 310 | -8,0<br>(-28; 21)    | [-9,0; -7,0]           | < 0,0001            |

Bei den Patienten, die in die Studie überwechselten, wurde der Baselinewert während der Teil 3a (Baseline a) ermittelt. In Woche 4 wurden nur neu rekrutierte Patienten bewertet.

a: Hahn-Meeker. b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig,  $\alpha = 0.05$ .

BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, DLQI: Dermatology Life Quality Index, FASnewb: Full-Analysis Set, neu rekrutiert für Teil 3b, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Analyse.

Quelle: (14) Tabelle 4.3.8\_I, Abschnitt 15.3.3.

## Absolute Veränderung des Patienten-bewerteten Hyperhidrose Schweregrads von Baseline bis Wochen 4, 8, 12 und 28 - Interimsanalyse 1 (FASb)

| Visite                   | n  | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------|----|----------------------|------------------------|---------------------|
| BL b                     | 68 | 8.0<br>(2; 10)       |                        |                     |
| Veränderung gegenüber BL |    |                      |                        |                     |
| Woche 4                  | 67 | -3.0<br>(-10; 2)     | [-4.0; -3.0]           | < 0,0001            |
| Woche 8                  | 68 | -3.0<br>(-9; 1)      | [-4.0; -2.0]           | < 0,0001            |
| Woche 12                 | 68 | -3.0<br>(-10; 5)     | [-4.0; -3.0]           | < 0,0001            |
| Woche 28                 | 67 | -3.0<br>(-9; 2)      | [-4.0; -2.0]           | < 0,0001            |

Die Bewertung des Schweregrads der Hyperhidrose durch den Patienten wurde erst in der Protokollversion 2.0 implementiert; daher lag nur für eine Untergruppe von Patienten eine Baselinebewertung vor, um die Veränderung gegenüber Baseline zu berechnen.

A: Hahn-Meeker. B: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig,  $\alpha = 0.05$ .

BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, n: Anzahl Patienten in Analyse.

Quelle: (14) Tabelle 4.3.6\_I, Abschnitt 15.3.3.

## Absolute Veränderung in HDSS von Baseline bis Wochen 8, 12, 28 und 52 – Interimsanalyse 2 (FASb, N = 100)

| Visite                   | n   | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------|-----|----------------------|------------------------|---------------------|
| BL a                     | 100 | 4,0<br>(2; 4)        |                        |                     |
| Veränderung gegenüber BL |     |                      |                        |                     |
| Woche 8                  | 99  | -1,0<br>(-3; 1)      | [-1,0; -1,0]           | < 0,0001            |
| Woche 12                 | 100 | -1,0<br>(-3; 1)      | [-1,0; -1,0]           | < 0,0001            |
| Woche 28                 | 97  | -1,0<br>(-3; 0)      | [-2,0; -1,0]           | < 0,0001            |
| Woche 52                 | 98  | -1,5<br>(-3; 0)      | [-2,0; -1,0]           | < 0,0001            |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Visite   | n | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|--|---|----------------------|------------------------|---------------------|
| Alle Patienten wechselten nach Woche 4 von Teil 3a zu Teil 3b. Es werden nur die Langzeitdaten angezeigt. Für diese Patienten wurde der Ausgangswert in Teil 3a ermittelt. |   |                      |                        |                     |
| a: Hahn-Meeker. b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig, $\alpha = 0.05$ .  |   |                      |                        |                     |
| BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale, n: Anzahl Patienten in Analyse.                        |   |                      |                        |                     |
| Quelle: (14) Tabelle 4.3.5_II, Abschnitt 15.3.3.   |   |                      |                        |                     |

Absolute Veränderung in HidroQoL von Baseline bis Wochen 8, 28 and 52 - Interimsanalyse 2 (FASb, N = 100)

| HidroQoL<br>Visite   | n   | Median<br>(Min; Max) | [95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
|--|-----|----------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Gesamtscore</b>   |     |                      |                        |                     |
| BL a   | 100 | 29,5<br>(10; 36)     |                        |                     |
| Veränderung<br>gegenüber BL  |     |                      |                        |                     |
| Woche 8  | 99  | -12,0<br>(-36; 2)    | [-14,0, -8,0]          | < 0,0001            |
| Woche 28   | 98  | -17,5<br>(-36; 2)    | [-20,0, -14,0]         | < 0,0001            |
| Woche 52   | 98  | -18,0<br>(-36; 0)    | [-20,0, -15,0]         | < 0,0001            |
| Alle Patienten wechselten nach Woche 4 von Teil 3a zu Teil 3b. Es werden nur die Langzeitdaten angezeigt. Für diese Patienten wurde der Ausgangswert in Teil 3a ermittelt. |     |                      |                        |                     |
| a: Hahn-Meeker. b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, 2-seitig, $\alpha = 0.05$ .  |     |                      |                        |                     |
| BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall, FASb: Full-Analysis Set, Teil 3b, HidroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life Index, n: Anzahl Patienten in Analyse.                     |     |                      |                        |                     |
| Quelle: (14) Tabelle 4.3.7_II, Abschnitt 15.3.3.   |     |                      |                        |                     |

Therapie-Compliance bis einschließlich Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 1 (ausschließlich mit Glycopyrronium behandelte Patienten, N = 247)

| Compliance        | N fehlend | Anzahl (%) <sup>a</sup> therapietreuer<br>Patienten |
|-------------------|-----------|---|
| ≥ 75 % Compliance | 6         | 178<br>(72,1)                                       |
| ≥ 50 % Compliance | 6         | 221<br>(89,5)                                       |



| <b>Compliance</b>   | <b>N fehlend</b> | <b>Anzahl (%) <sup>a</sup> therapietreuer Patienten</b> |
|---|------------------|---|
| Patienten, die während der Teil 3a ein Placebo erhielten, wurden nicht in die Analyse einbezogen.<br>a: Die Prozentsätze basieren auf den N in der Analysepopulation (einschließlich Patienten mit fehlenden Daten).<br>N: Anzahl Patienten.<br>Quelle: (14) Tabelle 5.4.3_I, Abschnitt 15.1. |                  |   |

## Therapie-Compliance nach Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 1 (SAFb, N = 315)

| <b>Behandlungszeitraum</b>  | <b>N fehlend</b> | <b>Anzahl (%) <sup>a</sup> therapietreuer Patienten</b> |
|---|------------------|---|
| Tag 29/Woche 4 bis Woche 8  | 11               | 257<br>(81,6)   |
| Woche 8 bis Woche 12  | 6                | 255<br>(81,0)   |
| Woche 12 bis Woche 28   | 34               | 236<br>(74,9)   |
| Compliance definiert als $\geq 2$ Anwendungen pro Woche.<br>a: Die Prozentsätze basieren auf den N in der Analysepopulation.<br>N: Anzahl Patienten, SAFb: Sicherheitspopulation Hyp1-18/2016, Teil 3b<br>Quelle: (14) Tabelle 5.4.3_I, Abschnitt 15.1. |                  |   |

## Therapie-Compliance bis einschließlich Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 2 (SAFb, N = 100)

|   | <b>Anzahl (%) <sup>a</sup> therapietreuer Patienten</b> |                         |
|---|---|-------------------------|
| <b>Compliance</b>   | <b>GP (N = 54)</b>                                      | <b>Placebo (N = 46)</b> |
| $\geq 75$ % Compliance  | 45<br>(83,3)  | 33<br>(71,7)            |
| $\geq 50$ % Compliance  | 52<br>(96,3)  | 39<br>(84,8)            |
| a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten je Behandlungsgruppe.<br>GP: Glycopyrronium; N: Anzahl Patienten, SAFb: Sicherheitspopulation Hyp1-18/2016, Teil 3b.<br>Quelle: (14) Tabelle 5.4.3_I, Abschnitt 15.1. |   |                         |

## Therapie-Compliance nach Tag 29/Woche 4 - Interimsanalyse 2 (SAFb, N = 100)

| Behandlungszeitraum   | N fehlend | Anzahl (%) <sup>a</sup> therapietreuer Patienten |
|-----------------------|-----------|--|
| Tag 29 bis Woche 8    | 2         | 87<br>(87,0)                                     |
| Woche 8 bis Woche 12  | 1         | 90<br>(90,0)                                     |
| Woche 12 bis Woche 28 | 6         | 84<br>(84,0)                                     |
| Woche 28 bis Woche 52 | 6         | 76<br>(76,0)                                     |

Compliance definiert als  $\geq 2$  Anwendungen pro Woche.  
a: Die Prozentsätze basieren auf den N in der Analysepopulation.  
N: Anzahl Patienten, SAFb: Sicherheitspopulation Hyp1-18/2016, Teil 3b  
Quelle: (14) Tabelle 5.4.3\_I, Abschnitt 15.1.

## Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse - Interimsanalyse 1 (SAFb, N = 315)

|            | BL bis Tag 29/Woche 4<br>(N = 247) <sup>a</sup> |                    | Nach Woche 4<br>(N = 315) |                    | BL bis Woche 28 <sup>d</sup><br>(N = 315) |                    |
|------------|---|--------------------|---------------------------|--------------------|---|--------------------|
|            | n   | N (%) <sup>b</sup> | n                         | N (%) <sup>b</sup> | n   | N (%) <sup>b</sup> |
| Alle UE    | 230   | 121<br>(49,0)      | 505                       | 183<br>(58,1)      | 735                                       | 216<br>(68,6)      |
| Alle TEAE  | 200   | 108<br>(43,7)      | 505                       | 183<br>(58,1)      | 705                                       | 210<br>(66,7)      |
| Alle SUE   | 1   | 1<br>(0,4)         | 6                         | 6<br>(1,9)         | 7   | 7<br>(2,2)         |
| Alle SUSAR | 0   | 0<br>(0)           | 1                         | 1<br>(0,3)         | 1   | 1<br>(0,3)         |

a: Patienten, die in Teil 3a ein Placebo erhielten, wurden nicht berücksichtigt.  
b: Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl der Patienten je Behandlungszeitraum.  
c: Definiert als TEAEs mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder mit fehlender Bewertung zum Zusammenhang.  
d: Es werden nur UE berücksichtigt, die unter der Behandlung mit Glycopyrronium aufgetreten sind.  
BL: Baseline, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl an Ereignissen, SAFb = SAFb: Sicherheitspopulation Hyp1-18/2016, Teil 3b, SUE: Schwerwiegende UE, SUSAR: Vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung, TEAE: Treatment emergent adverse events, UE: Unerwünschte Ereignisse  
Quelle: (14) Tabelle 5.1.1\_I, Abschnitt 15.4.1.

## Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse - Interimsanalyse 2 (SAFb, N = 100)

|                       | BL bis Tag 29  |                    |                     |                    | Nach Tag 29         |                    | BL bis Woche 52 <sup>c</sup> |                    |
|-----------------------|----------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|
|                       | GP<br>(N = 54) |                    | Placebo<br>(N = 46) |                    | Gesamt<br>(N = 100) |                    | Gesamt<br>(N = 100)          |                    |
|                       | n              | N (%) <sup>a</sup> | n                   | N (%) <sup>a</sup> | n                   | N (%) <sup>a</sup> | n                            | N (%) <sup>a</sup> |
| Alle UE               | 69             | 33<br>(61,1)       | 43                  | 22<br>(47,8)       | 236                 | 73<br>(73,0)       | 305                          | 79<br>(79,0)       |
| Alle TEAE             | 61             | 30<br>(55,6)       | 30                  | 18<br>(39,1)       | 236                 | 73<br>(73,0)       | 297                          | 79<br>(79,0)       |
| Alle SUE              | 0              |                    | 0                   |                    | 5                   | 4<br>(4,0)         | 5                            | 4<br>(4,0)         |
| Alle ADR <sup>b</sup> | 24             | 17<br>(31,5)       | 4                   | 4<br>(8,7)         | 52                  | 18<br>(18,0)       | 76                           | 31<br>(31,0)       |

a: Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl der Patienten je Behandlungsgruppe oder Behandlungszeitraum.  
b: Nur TEAEs mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder mit fehlender Bewertung zum Zusammenhang.  
c: Es werden nur UE berücksichtigt, die unter der Behandlung mit Glycopyrronium aufgetreten sind.  
ADR: Adverse drug reaction, BL: Baseline, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl an Ereignissen, SAFb = SAFb: Sicherheitspopulation Hyp1-18/2016, Teil 3b, SUE: Schwerwiegende UE, TEAE: Treatment emergent adverse events, UE: Unerwünschte Ereignisse  
Quelle: (14) Tabelle 5.1.1\_II, Abschnitt 15.4.1.

UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm (SAFb, N = 518)

| Endpunkt, SAFb                          | GP  |                                 |
|---|-----|---------------------------------|
|   | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 518 | 64<br>(12,4)                    |
| Trockener Mund                          | 518 | 64<br>(12,4)                    |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 518 | 176<br>(34,0)                   |
| Nasopharyngitis                         | 518 | 176<br>(34,0)                   |
| Erkrankungen des Nervensystems          | 518 | 88<br>(17,0)                    |

| Endpunkt, SAFb   | GP  |                                 |
|--|-----|---------------------------------|
|  | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Kopfschmerzen  | 518 | 88<br>(17,0)                    |
| Abkürzungen: BL: Baseline; GP: Glycopyrronium; N: Anzahl Patienten; SAFb: Sicherheitspopulation Hyp1-18/2016, Teil 3b<br>Quellen: (14, 49) |     |                                 |

UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm (SAFb, N = 518)

| Endpunkt, SAFa   | GP  |                                 |
|--|-----|---------------------------------|
|  | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Augenerkrankungen  | 518 | 27<br>(5,2)                     |
| Trockene Augen   | 518 | 27<br>(5,2)                     |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 518 | 98<br>(18,9)                    |
| Oberbauchschmerzen   | 518 | 13<br>(2,5)                     |
| Diarrhöe   | 518 | 11<br>(2,1)                     |
| Trockener Mund   | 518 | 64<br>(12,4)                    |
| Dyspepsie  | 518 | 10<br>(1,9)                     |
| Übelkeit   | 518 | 14<br>(2,7)                     |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 518 | 89<br>(17,2)                    |
| Erythem der Anwendungsstelle                                 | 518 | 47<br>(9,1)                     |
| Reizung der Anwendungsstelle                                 | 518 | 11<br>(2,1)                     |

| Endpunkt, SAFa   | GP  |                                 |
|--|-----|---------------------------------|
|  | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Schmerzen an der Anwendungsstelle                          | 518 | 11<br>(2,1)                     |
| Papeln an der Anwendungsstelle                             | 518 | 12<br>(2,3)                     |
| Juckreiz an der Anwendungsstelle                           | 518 | 19<br>(3,7)                     |
| Ausschlag an der Anwendungsstelle                          | 518 | 10<br>(1,9)                     |
| Pyrexie  | 518 | 11<br>(2,1)                     |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                    | 518 | 201<br>(38,8)                   |
| Bronchitis   | 518 | 10<br>(1,9)                     |
| Corona-Virus Infektion                                     | 518 | 21<br>(4,1)                     |
| Influenza  | 518 | 11<br>(2,1)                     |
| Nasopharyngitis  | 518 | 176<br>(34,0)                   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen   | 518 | 25<br>(4,8)                     |
| Rückenschmerzen  | 518 | 25<br>(4,8)                     |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | 518 | 95<br>(18,3)                    |
| Kopfschmerzen  | 518 | 88<br>(17,0)                    |
| Migräne  | 518 | 14<br>(2,7)                     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 518 | 30<br>(5,8)                     |
| Oropharyngeale Schmerzen                                   | 518 | 30<br>(5,8)                     |

| Endpunkt, SAFa   | GP  |                                 |
|--|-----|---------------------------------|
|  | N   | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes   | 518 | 15<br>(2,9)                     |
| Ekzeme   | 518 | 15<br>(2,9)                     |
| Abkürzungen: GP: Glycopyrronium; N: Anzahl Patienten; SAFb: Sicherheitspopulation Hyp1-18/2016, Teil 3b<br>Quellen: (14, 49) |     |                                 |

**Phase 1b Studie Hyp-02/2015**

Absolute Werte für die Schweißproduktion und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS)

|   | <b>1% GPB<br/>N=8</b> | <b>Placebo<br/>N=6</b> |
|---|-----------------------|------------------------|
| <b>Baseline</b>   | <b>n=8</b>            | <b>n=6</b>             |
| Absolut (mg), Mittelwert (SD)   | 361,6 (239,2)         | 187,3 (75,5)           |
| <b>Tag 8</b>  |                       |                        |
| Absolut (mg), Mittelwert (SD)   | 51,6 (60,3)           | 114,2 (94,2)           |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (mg), Mittelwert (SD)   | -310,0 (199,7)        | -73,2 (102,2)          |
| Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)*  | -86,1 (10,3)          | -39,3 (42,2)           |
| Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Median (Min; Max)*  | -87,25 (-97,3; -69,6) | -44,1 (-90,6; 27,8)    |
| <b>Tag 14</b>   | <b>n=8</b>            | <b>n=6</b>             |
| Absolut (mg), Mittelwert (SD)   | 68,0 (53,8)           | 79,8 (34,7)            |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (mg), Mittelwert (SD)   | -293,6 (193,6)        | -107,5 (72,2)          |
| Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)*  | -80,2 (8,2)           | -53,7 (18,7)           |
| Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Median (Min; Max)*  | -78,5 (-93,9; -67,8)  | -48,1 (-79,1; -29,8)   |
| <b>Tag 21</b>   | <b>n=8</b>            | <b>n=6</b>             |
| Absolut (mg), Mittelwert (SD)   | 114,9 (43,1)          | 217,8 (274,3)          |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (mg), Mittelwert (SD)   | -246,8 (232,6)        | 30,5 (279,8)           |
| Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)*  | -55,3 (36,8)          | 24,13 (158,6)          |
| Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Median (Min; Max)*  | -61,3 (-89,2; 30,4)   | -26,9 (-77,0; 336,8)   |
| FAS: Gesamtanalysepopulation, GPB: Glycopyrroniumbromid, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Analyse, SD: Standardabweichung.   |                       |                        |
| * Die mittlere prozentuale Veränderung wurden gegenüber Baseline berechnet, indem die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bei allen einzelnen Patienten einer Gruppe (siehe Hyp-02/2015, Listing 16.2.5.1) addiert und die Summe durch die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe geteilt wurde. Dieses |                       |                        |

|  | <b>1% GPB</b><br><b>N=8</b> | <b>Placebo</b><br><b>N=6</b> |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| Vorgehen wurde auch für die Bestimmung des Medians der prozentualen Veränderung gewählt.<br>Quelle: (50) |                             |                              |

Responder-Analyse: Patienten mit einer Schweißreduktion um  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $\geq 90\%$  gegenüber Baseline in der Studie Hyp-02/2015 (FAS)

|  | <b>1% GPB</b><br><b>N=8</b> | <b>Placebo</b><br><b>N=6</b> |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Schweißreduktion um <math>\geq 50\%</math>, n (%)</b>   |                             |                              |
| Tag 8  | 8 (100,0)                   | 3 (50,0)                     |
| Tag 14   | 8 (100,0)                   | 3 (50,0)                     |
| Tag 21*  | 7 (87,5)                    | 3 (50,0)                     |
| <b>Schweißreduktion um <math>\geq 75\%</math>, n (%)</b>   |                             |                              |
| Tag 8  | 7 (87,5)                    | 1 (16,7)                     |
| Tag 14   | 7 (87,5)                    | 1 (16,7)                     |
| Tag 21*  | 2 (25,0)                    | 1 (16,7)                     |
| <b>Schweißreduktion um <math>\geq 90\%</math>, n (%)</b>   |                             |                              |
| Tag 8  | 3 (37,5)                    | 1 (16,7)                     |
| Tag 14   | 1 (12,5)                    | 0 (0,0)                      |
| Tag 21*  | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                      |
| FAS: Gesamtanalysepopulation, GPB: Glycopyrroniumbromid, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in Gruppe.<br>Quelle: (50) |                             |                              |



## Absolute Werte der HDSS und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS)

|   | <b>1% GPB<br/>N=8</b> | <b>Placebo<br/>N=6</b> |
|---|-----------------------|------------------------|
| <b>Baseline</b>   |                       |                        |
| Absoluter Wert, Mittelwert (SD)   | 3,38 (0,52)           | 3,0 (1,10)             |
| <b>Tag 8</b>  |                       |                        |
| Absoluter Wert, Mittelwert (SD)   | 1,13 (0,35)           | 2,33 (1,03)            |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)  | -2,25 (0,46)          | -0,67 (0,82)           |
| <b>Tag 14</b>   |                       |                        |
| Absoluter Wert, Mittelwert (SD)   | 1,38 (0,74)           | 2,17 (0,75)            |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)  | -2,00 (0,76)          | -0,83 (0,75)           |
| <b>Tag 21</b>   |                       |                        |
| Absoluter Wert, Mittelwert (SD)   | 2,00 (0,76)           | 2,67 (1,21)            |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)  | -1,38 (0,74)          | -0,33 (0,52)           |
| FAS: Gesamtanalysepopulation, GPB: Glycopyrroniumbromid, HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale, N: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung.<br>Quelle: (50) |                       |                        |

## HDSS-Responder in Studie Hyp-02/2015 (FAS)

|  | <b>1% GPB<br/>N=8</b> | <b>Placebo<br/>N=6</b> |
|--|-----------------------|------------------------|
| <b>≥ 2 Punkte Verbesserung der HDSS gegenüber Baseline, n (%)</b>  |                       |                        |
| Tag 8  | 8 (100,0)             | 1 (16,7)               |
| Tag 14   | 6 (75,0)              | 1 (16,7)               |
| Tag 21   | 4 (50,0)              | 0 (0,0)                |
| FAS: Gesamtanalysepopulation, GPB: Glycopyrroniumbromid, HDSS: Hyperhidrosis Disease Severity Scale, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Responder.<br>Quelle: (50) |                       |                        |

Absolute Werte in HidroQoL (Gesamtscore) und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS)

|  | <b>1% GPB<br/>N=8</b> | <b>Placebo<br/>N=6</b> |
|--|-----------------------|------------------------|
| <b>Baseline</b>  |                       |                        |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)  | 23,5 (9,0; 29,0)      | 26,5 (13,0; 35,0)      |
| <b>Tag 8</b>   |                       |                        |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)  | 10,5 (0,0; 31,0)      | 17,5 (9,0; 32,0)       |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (Min; Max)   | -8,5 (-21,0; 4,0)     | -8,0 (-12,0; 2,0)      |
| <b>Tag 14</b>  |                       |                        |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)  | 4,5 (0,0; 29,0)       | 21,0 (9,0; 30,0)       |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (Min; Max)   | -16,0 (-22,0; 3,0)    | -4,5 (-8,0; 0,0)       |
| <b>Tag 21</b>  |                       |                        |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)  | 10,0 (0,0; 29,0)      | 19,5 (8,0; 35,0)       |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (Min; Max)   | -8,5 (-22,0; 1,0)     | -5,5 (-11,0; 5,0)      |
| FAS: Gesamtanalysepopulation, GPB: Glycopyrroniumbromid, HidroQoL: Hyperhidrosis Quality of Life, N: Anzahl Patienten.<br>Quelle: (50) |                       |                        |

## Absolute Werte in DLQI und Veränderung von Baseline bis Tag 8, 14 und 21 in Studie Hyp-02/2015 (FAS)

|   | <b>1% GPB</b><br>N=8 | <b>Placebo</b><br>N=6 |
|---|----------------------|-----------------------|
| <b>Baseline</b>   |                      |                       |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)   | 14,5 (4; 27)         | 20,5 (11; 24)         |
| <b>Tag 8</b>  |                      |                       |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)   | 1,5 (0; 11)          | 4,0 (1; 23)           |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (Min; Max)  | -11,5 (-19; -3)      | -13,0 (-20; 3)        |
| <b>Tag 14</b>   |                      |                       |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)   | 2,5 (0; 14)          | 12,0 (4; 18)          |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (Min; Max)  | -12,0 (-20; 0)       | -7,0 (-12; -5)        |
| <b>Tag 21</b>   |                      |                       |
| Absoluter Wert, Median (Min; Max)   | 4,5 (0; 17)          | 12,0 (6; 19)          |
| Absolute Veränderung gegenüber Baseline (Min; Max)  | -6,5 (-24; 4)        | -7,0 (-11; -5)        |
| FAS: Gesamtanalysepopulation, GPB: Glycopyrroniumbromid, DLQI: Dermatology life quality index, N: Anzahl Patienten.<br>Quelle: (50) |                      |                       |

## Behandlungsbedingte UE in Studie Hyp-02/2015 (SAF, N=30)

| <b>Systemorganklasse</b><br>Preferred term  | <b>1% GPB</b><br><b>N=8</b> | <b>Placebo</b><br><b>N=6</b> |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Alle behandlungsbedingten UE  | 3 (37,5)                    | 2 (33,3)                     |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | <b>2 (25,0)</b>             | <b>1 (16,7)</b>              |
| Harter Stuhl  | 1 (12,5)                    | 0 (0,0)                      |
| Übelkeit  | 0 (0,0)                     | 1 (16,7)                     |
| Erbrechen   | 0 (0,0)                     | 1 (16,7)                     |
| Dysphagie   | 1 (12,5)                    | 0 (0,0)                      |
| Aphthengeschwür   | 1 (12,5)                    | 0 (0,0)                      |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                   | <b>0 (0,0)</b>              | <b>1 (16,7)</b>              |
| Oropharyngeale Schmerzen  | 0 (0,0)                     | 1 (16,7)                     |
| <b>Untersuchungen</b>   | <b>1 (12,5)</b>             | <b>0 (0,0)</b>               |
| Elektrokardiogramm, QT-Verlängerung   | 1 (12,5)                    | 0 (0,0)                      |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                     | <b>1 (12,5)</b>             | <b>1 (16,7)</b>              |
| Muskelverspannungen   | 0 (0,0)                     | 1 (16,7)                     |
| Myalgie   | 1 (12,5)                    | 0 (0,0)                      |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>  | <b>1 (12,5)</b>             | <b>0 (0,0)</b>               |
| Dysmenorrhöe  | 1 (12,5)                    | 0 (0,0)                      |
| GPB: Glycopyrroniumbromid, SAF: Sicherheitspopulation, UE: Unerwünschte Ereignisse.<br>Quelle: (51) |                             |                              |

**Zeitraumen für die Einnahme verbotener Medikamente in Studie Hyp1-18/2016**

|   | Day -21 | Day -14 | Day -7 to -4<br>(GM<br>screening) | Day 1 (start<br>of treatment) | Day 29 /<br>Week 4 <sup>a</sup> | Until<br>Week 72 |
|---|---------|---------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Cholinomimetics,<br>anticholinergics  |         | ←       |                                   |                               |                                 | →                |
| ≥20% Aluminum<br>hydrochloride, e.g. Drysol <sup>®</sup>  | ←       |         |                                   |                               |                                 | →                |
| Antiperspirants with<br>aluminum-containing<br>compounds (<20%)   |         | ←       |                                   |                               |                                 | →                |
| Deodorants, any oral herbal<br>medicine treatments, any<br>other topical treatments for<br>hyperhidrosis  |         | ←       |                                   |                               | →                               |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglycoside antibiotics (e.g. gentamicin sulfate, fradiomycin sulfate),</li> <li>• Polypeptide antibiotics (e.g. polymixin B sulfate),</li> <li>• Tetracycline antibiotics,</li> <li>• Lincosamide antibiotics (e.g. lincomycin, clindamycin), except for those contained in topical antimicrobials.</li> </ul> |         |         |                                   | ←                             | →                               |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muscle relaxants (e.g. tubocurarin chloride hydrochloride hydrate, dantrolene sodium hydrate) or</li> <li>• Drugs that may have a muscle relaxant action (e.g. spectinomycin hydrochloride hydrate, antispasmodics including baclofen, benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs, benzamides).</li> </ul>      |         |         | ←                                 |                               |                                 | →                |

a: Die Verwendung von Antibiotika war bis zum 29. Tag von Teil 3a und bis zur Woche 4 der Teil 3b unzulässig. Die Verwendung von topisch angewendeten Antibiotika war erlaubt, sofern sie nicht in den Achselhöhlen angewendet wurden.

GM: Gravimetrische Messung.

Quelle: (15)