



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/ Urologische Spasmolytika,  
Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 16. Mai 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekostenermittlung .....	6
4. Verfahrensablauf .....	6
5. Anlage .....	8
6. Beschluss .....	30
7. Anhang .....	32
7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V .....	32
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	33
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>34</b>
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>35</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	36
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	36
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) .....	36
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	36
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung .....	36
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	37
3. Auswertung der Stellungnahmen .....	38
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	70
<b>D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation .....</b>	<b>80</b>

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
  - (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
  - (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3	
Wirkstoff:	Urologische Spasmolytika	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Darifenacin	10099
	Darifenacin hydrobromid	
	Desfesoterodin	3900
	Desfesoterodin succinat	

	Fesoterodin	4634
	Fesoterodin fumarat	
	Mirabegron	50000
	Propiverin	25556
	Propiverin hydrochlorid	
	Solifenacin	5027
	Solifenacin succinat	
	Tolterodin	2940
	Tolterodin (R,R)-tartrat	
	Trospiumchlorid	51634
Gruppenbeschreibung:	feste orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten	

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs Mirabegron

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente (mit Stand Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 11. September 2017) sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt. Der Wirkstoff Desfesoterodin wurde zwischenzeitlich mit separatem Beschluss vom 17. Januar 2019, in Kraft getreten am 8. März 2019, eingruppiert.

Die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe erweisen sich weiterhin als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung es Wirkstoffs Mirabegron kein Änderungsbedarf.

### Zu im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einwänden:

Soweit von den Stellungnehmern vorgebracht wurde, dass Mirabegron aufgrund einer neuartigen Wirkweise von der Festbetragsgruppenbildung auszunehmen sei, so ist gemäß § 35 Abs. 1 Satz 7 SGB V geregelt, dass ein Wirkstoff als neuartig gilt, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Der erste Wirkstoff dieser Festbetragsgruppe ist bereits patentfrei, so dass die gesetzliche Definition der Neuartigkeit nicht erfüllt ist.

Davon unbenommen wird der Wirkstoff Mirabegron gemäß Fachinformation zum Arzneimittel Betmiga, Abschnitt 5.1 (Stand 9/2017) der pharmakotherapeutischen Gruppe „Urologische Spasmolytika“ zugeordnet. Mirabegron ist wie allen anderen Wirkstoffen der vorliegenden Festbetragsgruppe der ATC-Code G04BD auf der 4. Ebene (Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz) zugewiesen. Gemäß 4. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO wird der ATC-Code der WHO nach Maßgabe des § 73 Abs. 8 S. 5 SGB V als Aufgreifkriterium für die Feststellung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen herangezogen. Bei der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 erweisen sich alle einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase. Die Festbetragsgruppe entspricht in ihrer Gruppenbezeichnung „Urologische Spasmolytika“ der Bezeichnung der pharmakotherapeutischen Gruppe gemäß Fachinformation.

Die Funktion der Harnblase unterliegt der musklotropen Steuerung über das vegetative Nervensystem. Die Stimulation des Parasympathikus führt über die Aktivierung von cholinergen Muskarinrezeptoren zu einer Kontraktion der glatten Harnblasenmuskulatur (Detrusor), umgekehrt bewirken parasympholytisch wirkende Anticholinergika die Relaxation des Detrusors. Die Stimulation des Sympathikus über adrenerge  $\beta$ -Rezeptoren führt ebenfalls zu einer Relaxation des Detrusors. In beiden Fällen kommt es folglich zur Entspannung der Harnblasenmuskulatur und damit einhergehend zu einer Verbesserung der Harnspeicherfunktion sowie einer verringerten Häufigkeit von Blasenkontraktionen. Insofern sind alle in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogene Wirkstoffe den „Urologischen Spasmolytika“ zugeordnet, auch wenn sie ihre vergleichbare Wirkung über unterschiedliche Rezeptoren hervorrufen.

Zutreffend ist, dass die Anticholinergika ein anderes Spektrum an Gegenanzeigen aufweisen als der Wirkstoff Mirabegron, dies steht der Festbetragsgruppenbildung zur Zusammenfassung der Urologischen Spasmolytika jedoch nicht entgegen.

Aus den für die Anticholinergika geltenden Gegenanzeigen ergibt sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten auf genereller Ebene. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt für keinen der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe den Rückschluss, dass ausschließlich mit diesem Wirkstoff besondere Patientenkollektive zu erschließen sind.

Aus den in den Fachinformationen angegebenen Kontraindikationen für die Anticholinergika ist keine zwangsläufige Assoziation mit dem Anwendungsgebiet „überaktive Blase“ ableitbar. Es handelt sich folglich nicht um von vorneherein abgrenzbare Patientengruppen innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebietes, bei denen es zu erwartbaren Therapieeinschränkungen kommen könnte.

Ist hingegen aufgrund von Komorbiditäten nachweislich eine interindividuelle Therapieanpassung erforderlich und kommt hierfür aufgrund seiner nachweislichen Alternativlosigkeit im Einzelfall nur ein konkretes Arzneimittel in Betracht – obgleich auf genereller Beurteilungsebene kein Alleinstellungsmerkmal feststellbar ist – greift die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein (BSG, Ur. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Dasselbe gilt auch für das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen aufgrund der Einnahme weiterer Arzneimittel. Es obliegt der/dem behandelnden Ärztin/Arzt, im jeweiligen Einzelfall eine individuelle Prüfung vorzunehmen und ein für die/den jeweilige/n

Patientin/Patienten geeignetes Arzneimittel zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Demzufolge führen auch insbesondere die aufgezeigten Komorbiditäten und in diesem Zusammenhang für die Anticholinergika in der Fachinformation ausgewiesenen Kontraindikationen nicht regelhaft zu einer Einschränkung der Therapiemöglichkeiten. Die neben Mirabegron – auch außerhalb der Festbetragsgruppe – bestehenden Therapiealternativen zur Behandlung der überaktiven Blase sind in der jeweiligen Therapiesituation unter Berücksichtigung potentieller Neben- und Wechselwirkung abzuwägen.

Hinsichtlich der im Stellungnahmeverfahren diskutierten Fragen zum Nebenwirkungsspektrum der Anticholinergika wird nicht in Frage gestellt, dass die Beeinflussung des zentralen Nervensystems, die unter anderem zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann, eine unerwünschte Wirkung von Anticholinergika darstellt, die unter Umständen zur Folge hat, dass die Anwendung bestimmter oder weiterer anticholinerg wirkender Arzneimittel für die Behandlung ungeeignet ist. Nach individueller Einschätzung kann der nahezu nicht liquorgängige Wirkstoff Trospiumchlorid in diesen Fällen eine Therapiealternative innerhalb der Festbetragsgruppe sein. Auch kann es sinnvoll sein, bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer anticholinerg wirkender Arzneimittel die Therapie insgesamt zu überprüfen und ggf. eine Umstellung bei den weiteren eingesetzten Wirkstoffen vorzunehmen. Mit Blick auf die im jeweiligen Einzelfall erforderliche individuelle Prüfung lässt sich auf genereller Ebene jedoch kein Alleinstellungsmerkmal begründen, das es rechtfertigt, Mirabegron nicht in die Festbetragsgruppenbildung einzubeziehen. Bei nachgewiesener Alternativlosigkeit greift, wie bereits dargestellt, im Einzelfall die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein, wenn nur ein konkretes Arzneimittel in Betracht kommt (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Auch konnte im Stellungnahmeverfahren für Mirabegron auf Basis der vorgelegten Unterlagen, der Fachinformation sowie unter Berücksichtigung des abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erbracht werden.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Mirabegron nach § 35a SGB V vom 20.11.2014 finden sich folgende Ausführungen: „Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.“

Auch wenn in der Fachinformation zu Mirabegron (Stand 9/2017) die Nebenwirkung Mundtrockenheit im Gegensatz zu den Anticholinergika nicht aufgeführt ist, so ergibt sich allein aus der Gesamtschau des in den Fachinformationen abgebildeten Nebenwirkungsspektrums von Mirabegron und allen anderen Wirkstoffen der vorliegenden Festbetragsgruppe schon kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung.

Unabhängig davon, dass die Initiative der Eingruppierung in die Festbetragsgruppe ursprünglich auch vom pharmazeutischen Unternehmer ausging, stehen die Instrumente des § 35 und § 35a SGB V nicht in einem Exklusivitätsverhältnis zueinander. Vielmehr sieht der Gesetzgeber mit § 35a Abs. 4 SGB V die Einbeziehung mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbarer Wirkstoffe für den Fall, dass in der frühen Nutzenbewertung keine therapeutische Verbesserung festgestellt werden konnte, ausdrücklich vor.

Dem steht auch die gegen den Schiedsspruch erhobene Klage und das anhängige Hauptsacheverfahren grundsätzlich nicht entgegen. Gemäß § 130b Abs. 4 Satz 5 SGB V haben Klagen gegen Entscheidungen der Schiedsstelle keine aufschiebende Wirkung. Auch der erwirkte Erlass einer einstweiligen Anordnung vor dem LSG Berlin-Brandenburg, Az. L 9 KR 513/15 KL ER steht einer Eingruppierung in die Festbetragsgruppe und Vergleichsgrößenbestimmung für den Wirkstoff Mirabegron nicht entgegen. Das Gericht legt seiner Entscheidung zum Erlass einer einstweiligen Anordnung den zunächst rechtsverbindlichen Abschluss des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zugrunde, indem der Urteilstenor die Geltung eines Erstattungsbetrages für alle Systembeteiligten voraussetzt. Ob und inwieweit die frühe Nutzenbewertung Bestand hat, ist auch gesondert von der Frage, ob der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung unter den Voraussetzungen des § 35 SGB V als erbracht anzusehen ist, zu beurteilen. Die Eingruppierung stellt sich vorliegend als eigenständiger und von der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V losgelöster Verfahrensschritt dar und folgt dem Normprogramm des § 35 SGB V, welches sich von § 35a SGB V unterscheidet. Dies zieht nicht in Zweifel, dass der G-BA über seine übergeordnete Bindung an Recht und Gesetz eine rechtskräftige Entscheidung der zuständigen Gerichte zum Anlass nehmen wird, deren Folgerungen für die Einbeziehung von Mirabegron in die Festbetragsgruppe der urologischen Spasmolytika zu prüfen und ggf. eine Ausgruppierung zu beschließen.

Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppe sowie die Bewertung des zutreffend ermittelten Standes der Studienlage hinsichtlich der Frage, ob diese einer Festbetragsgruppenbildung entgegensteht, unterliegt jedoch grundsätzlich dem Gestaltungsspielraum des G-BA (BSG, Urt. v. 1.3.2011 – B 1 KR 7/10 R, Rn. 27) mit der Folge, dass ein weiterer Aufschub der Festbetragsgruppenbildung mit Blick auf den ungewissen Entscheidungszeitpunkt im Hauptsacheverfahren nicht sachgerecht ist.

Unabhängig davon lässt sich aber auch der zitierten Entscheidung im einstweiligen Anordnungsverfahren entnehmen, dass Grundlage der einstweiligen Regelung in Bezug auf die Erstattungsbetragshöhe die Beachtung der Erstattungshöchstgrenze gemäß § 130b Abs. 3 Satz 1 SGB V ist, weil für Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – welche wiederum identisch mit den Festbetragsgruppenarzneimitteln ist – kein therapeutischer Zusatznutzen belegt werden konnte.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 22. Oktober 2018 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2019 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.09.2017	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	09.01.2018	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	21.02.2018 12.03.2018	Beratung über Zwischenstand zur Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	10.04.2018	Zwischenberatung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
AG Nutzenbewertung	13.08.2018	Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	11.09.2018	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22.10.2018	Durchführung der mündlichen Anhörung und Auswertung
AG Nutzenbewertung	12.11.2018 18.03.2019	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und das weitere Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	09.04.2019	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und das weitere Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	07.05.2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16.05.2019	Beschlussfassung

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Urologische Spasmolytika Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Mirabegron	Retardtabletten	50000 µg = 1 wwg  (wwg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30, 50, 100	Betmiga	Astellas



**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig

feste orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten \*

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
<b>Darifenacin</b> Darifenacin hydrobromid	10099
<b>Fesoterodin</b> Fesoterodin fumarat	4634
<b>Mirabegron (neu)</b>	50000
<b>Propiverin</b> Propiverin hydrochlorid	25556
<b>Solifenacin</b> Solifenacin succinat	5027
<b>Tolterodin</b> Tolterodin (R,R)-tartrat	2940
<b>Trospiumchlorid</b>	51634

<b>Wirkstoff</b>	<b>Mirabegron</b>
Präparat	Betmiga
Hersteller	Astellas
Darreichungsform	Retardtabletten
Einzelwirkstärke	50000 µg = 1 wvg
Packungsgröße	30, 50, 100

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff /-base</b>	<b>Einzelwirk- stärke</b>	<b>Verordnungs- anteil in %</b>	<b>Gewichtungs- wert</b>	<b>gewichtete Einzel- wirkstärke</b>
Mirabegron (neu)	50000	0,0	1	50000

Preis- und Produktstand: 15.08.2017 / Verordnungsdaten: 2016

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b>	<b>Summe der Gewichtungswerte</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte</b>
Mirabegron (neu)	50000	1	50000

Preis- und Produktstand: 15.08.2017 / Verwaltungsdaten: 2016

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

<b>Festbetragsgruppe:</b>	<b>Urologische Spasmolytika</b>	<b>Gruppe 1</b>
<b>gemeinsames Anwendungsgebiet:</b>	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	
<b>singuläres Anwendungsgebiet:</b>	kein	
<b>Präparate im singulären Anwendungsgebiet:</b>	kein	

<b>Wirkstoff</b>	<b>Indikationsbereiche</b>	<b>Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)</b>	<b>Applikationsfrequenz (Fachinformation)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF)</b>
Darifenacin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Fesoterodin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Mirabegron (neu)	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Propiverin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2,3	1,5
	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 3	
Solifenacin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Tolterodin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2	1,5
Trospiumchlorid	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2 oder 2,3 oder 3	2
	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2 oder 2,3 oder 3	

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF)</b>	<b>Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF</b>
Mirabegron (neu)	50000	1	50000

Preis- und Produktstand: 15.08.2017 / Verordnungsdaten: 2016

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

**Festbetragsstufe 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Vergleichsgröße</b>
<b>Darifenacin</b> Darifenacin hydrobromid	10099
<b>Fesoterodin</b> Fesoterodin fumarat	4634
<b>Mirabegron (neu)</b>	50000
<b>Propiverin</b> Propiverin hydrochlorid	25556
<b>Solifenacin</b> Solifenacin succinat	5027
<b>Tolterodin</b> Tolterodin (R,R)-tartrat	2940
<b>Tropiumchlorid</b>	51634

**Gruppenbeschreibung:** verschreibungspflichtig  
feste orale Darreichungsformen  
Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter  
Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten,  
Tabletten, überzogene Tabletten \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe:

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

**gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

**singuläres Anwendungsgebiet:**

kein

**Präparate im singulären Anwendungsgebiet:**

kein

Wirkstoff	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase
Darifenacin	X	
Fesoterodin	X	
Mirabegron (neu)	X	
Propiverin	X	X
Solifenacin	X	
Tolterodin	X	
Trospiumchlorid	X	X

**Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.04.2016****Stand 15.08.2017****Urologische Spasmolytika****Gruppe: 1****Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

feste, orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Darifenacin Darifenacin hydrobromid	DAFE	10099
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	FETE	4634
Propiverin Propiverin hydrochlorid	PRPI	25556
Solifenacin Solifenacin succinat	SOFE	5027
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	TODI	2940
Tropiumchlorid	TRPI	51634

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>	<b>ggf. Datum FB-Service</b>
0,1	30	18,99	16,59	
0,1	50	23,79	19,94	
0,1	100	35,20	27,94	
0,18	28	20,72	17,80	
0,18	49	27,27	22,38	
0,18	98	41,78	32,55	
0,19	30	21,60	18,42	
0,19	50	27,98	22,88	
0,19	100	43,11	33,47	
0,23	28	21,84	18,59	
0,23	30	22,54	19,08	
0,23	50	29,46	23,92	
0,23	98	45,29	35,01	
0,23	100	45,93	35,45	



Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*	ggf. Datum FB-Service
0,29	30	23,78	19,93	
0,29	50	31,45	25,31	
0,29	100	49,69	38,08	
0,36	28	24,19	20,24	01.10.2016
0,36	49	33,08	26,47	01.10.2016
0,36	98	52,76	40,25	01.10.2016
0,39	30	25,56	21,18	
0,39	50	34,30	27,31	
0,39	84	48,56	37,28	
0,39	100	55,09	41,86	
0,47	28	25,83	21,40	
0,47	30	26,81	22,06	
0,47	50	36,30	28,69	
0,47	98	57,98	43,89	
0,47	100	58,86	44,51	
0,53	28	26,64	21,94	
0,53	49	37,18	29,32	
0,53	56	40,61	31,73	
0,53	98	60,52	45,66	
0,58	30	28,35	23,13	
0,58	50	38,76	30,43	
0,58	84	55,73	42,30	
0,58	100	63,51	47,75	
0,67	14	20,17	17,41	
0,67	28	28,35	23,13	
0,67	56	43,84	33,97	
0,67	84	58,67	44,36	
0,67	100	66,95	50,17	
0,74	28	29,13	23,69	
0,74	49	41,33	32,23	
0,74	98	68,39	51,16	
0,75	30	30,43	24,60	
0,75	50	42,08	32,75	

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*	ggf. Datum FB-Service
0,75	90	64,38	48,36	
0,87	30	31,75	25,51	
0,87	50	44,18	34,22	
0,87	100	73,78	54,95	
0,93	28	31,05	25,03	
0,93	49	44,54	34,49	
0,93	50	45,17	34,93	
0,93	98	74,46	55,43	
1,07	28	32,32	25,93	
1,07	49	46,68	35,97	
1,07	98	78,49	58,25	
1,16	30	34,56	27,48	
1,16	100	82,28	60,88	
1,35	14	23,49	19,74	
1,35	28	34,63	27,54	
1,35	56	55,70	42,29	
1,35	100	87,19	64,33	
1,49	28	35,69	28,26	
1,49	49	52,29	39,90	
1,49	98	89,11	65,66	
1,5	30	37,38	29,45	
1,5	50	53,18	40,53	
1,5	90	83,42	61,69	
1,6	28	36,45	28,82	
1,6	49	53,60	40,82	
1,6	98	91,59	67,41	

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung



**WEBAPO InfoSystem**  
GKV-Spitzenverband

Stand: 15.08.2017 22.08.2017 11:34

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform ABDA-DB	Menge	NG	APU / HAP	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11676019	BETMIGA 50 mg Retardtabletten	Astellas	Retard-Tabletten	30	N1	21,77	23,16	38,51	,-,-
11676025	BETMIGA 50 mg Retardtabletten	Astellas	Retard-Tabletten	50	N2	36,28	38,12	56,85	,-,-
11676031	BETMIGA 50 mg Retardtabletten	Astellas	Retard-Tabletten	100	N3	72,56	75,55	102,73	,-,-

**3 Artikel insgesamt**



BETMIGA 50 mg Retardtabletten	30 St	ASTEL	Taxe-EK:	23,16
P 11 676 019 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	38,51

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Mirabegron 50 mg
-  Macrogol
-  Hyprolose
-  Butylhydroxytoluol
-  Magnesium stearat
-  Hypromellose
-  Eisen(III)-oxidhydrat, gelb

Bearbeitungsstand: 26.07.2017



BETMIGA 50 mg Retardtabletten	30 St	ASTEL	Taxe-EK:	23,16
P 11 676 019 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	38,51

<b>Anbieter</b>	
<b>Basisdaten</b>	
Anbiernummer	2919
Name	Astellas Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	ASTEL
Listen-/Etikettenbez (LF)	Astellas
<b>Hauptadresse</b>	
Straße:	Georg-Brauchle-Ring 64-66
Ort:	80992 München
Land:	Deutschland (D)
<b>Weitere Adressen</b>	
Telefon	0 89/ 45 44-01
Telefax	0 89/ 45 44-13 29
E-Mail	<a href="mailto:info.de@astellas.com">info.de@astellas.com</a>
Internet	<a href="http://www.astellas.de">www.astellas.de</a>
<b>Auftragsannahme</b>	
Telefon	0 23 89/ 78 04-4 44
Telefax	0 23 89/ 78 04-4 00
E-Mail	<a href="mailto:astellas@nextpharma.com">astellas@nextpharma.com</a>
<b>Retouren</b>	
NextPharma Logistics GmbH, Retourenst. Astellas:	
Straße:	Eichenbusch 1
Ort:	59368 Werne
Land:	Deutschland (D)
Telefon	0 23 89/ 78 04-4 44
<b>KundenService</b>	
Telefon	08 00/ 1 11 45 44
Telefax	0 89/ 45 44-15 75
E-Mail	<a href="mailto:info.de@astellas.com">info.de@astellas.com</a>



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Betmiga 50 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette.

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Ovale, braune Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „325“ auf einer Seite.

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Ovale, gelbe Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „355“ auf einer Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, *overactive bladder*) auftreten können.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

**Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)**

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung.

**Besondere Patientengruppen**

**Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion**

Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) oder mit einer starken Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die oben stehende Tabelle enthält die empfohlenen Tagesdosen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion in Abhängigkeit davon, ob gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden oder nicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

**Geschlecht**

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

		Starke CYP3A-Inhibitoren <sup>(3)</sup>	
		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren
Einschränkung der Nierenfunktion <sup>(1)</sup>	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	50 mg	25 mg
	Stark	25 mg	nicht empfohlen
Einschränkung der Leberfunktion <sup>(2)</sup>	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	25 mg	nicht empfohlen

1. Leicht: GFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; mäßig: GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; stark: GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B.

3. Zu starken CYP3A-Inhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

**Kinder und Jugendliche**

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

**Art der Anwendung**

Die Tablette wird einmal täglich mit Flüssigkeit im Ganzen eingenommen; sie darf nicht zerkaut, geteilt oder zerstoßen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Mirabegron ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer, nicht ausreichend eingestellter Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) untersucht. Daher wird die Einnahme in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosisreduktion auf 25 mg empfohlen. Die Anwendung von Betmiga bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Leberfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Betmiga wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) empfohlen, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Hypertonie

Mirabegron kann den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behand-

lung mit Betmiga gemessen werden, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) vor.

Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung

Betmiga zeigte in therapeutischen Dosen keine klinisch relevante QT-Verlängerungen in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Da jedoch keine Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung oder unter Einnahme von bekanntermaßen das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln in diese Studien einbezogen waren, sind die Wirkungen von Mirabegron bei diesen Patienten nicht bekannt. Bei der Verordnung von Mirabegron bei diesen Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

Patienten mit Blasenausgangsobstruktion und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer OAB einnehmen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Harnverhalt unter der Behandlung mit Betmiga bei Patienten mit einer Blasenausgangsobstruktion (BOO) und bei Patienten, die Betmiga zur Behandlung einer OAB erhielten, berichtet. Eine kontrollierte klinische Studie zur Verträglichkeit bei Patienten mit BOO zeigte kein erhöhtes Risiko eines Harnverhalts bei Patienten, die mit Betmiga behandelt wurden; dennoch sollte Betmiga bei Patienten mit klinisch signifikanter BOO mit Vorsicht angewendet werden. Betmiga sollte auch bei Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung der OAB einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In-vitro-Daten

Mirabegron wird auf zahlreichen Wegen transportiert und metabolisiert. Es ist ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, Butyrylcholinesterase, Uridin-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGT), Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und Influx-Transporter für organische Kationen (OCT) OCT1, OCT2 und OCT3. Studien zu Mirabegron an menschlichen Lebermikrosomen und rekombinanten humanen CYP-Enzymen zeigten, dass Mirabegron ein mäßiger und zeitabhängiger Inhibitor von CYP2D6 und ein schwacher Inhibitor von CYP3A ist. Mirabegron hemmt in hohen

Konzentrationen den über P-gp-vermittelten Arzneimittel-Transport.

In-vivo-Daten

**CYP2D6-Polymorphismus**

Der genetische CYP2D6-Polymorphismus hat minimale Auswirkungen auf die mittlere Mirabegron-Plasmaexposition (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und bekannten CYP2D6-Inhibitoren werden nicht erwartet und wurden nicht untersucht. Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Gabe an Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Arzneimittelwechselwirkungen**

Der Einfluss gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Mirabegron und der Einfluss von Mirabegron auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel wurden in Studien mit einmaliger und mehrmaliger Anwendung untersucht. Die meisten Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit einer Dosis von 100 mg Mirabegron in Form von Tabletten mit kontrollierter Wirkstoffresorption (OCAS, *oral controlled absorption system*) untersucht. In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und Metoprolol oder Metformin wurde 160 mg schnell freisetzendes Mirabegron eingesetzt.

Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Mirabegron und Arzneimitteln, die hemmen, induzieren oder Substrat sind für eines der CYP-Isoenzyme oder einen der Transporter, werden mit Ausnahme eines hemmenden Effekts von Mirabegron auf den Metabolismus von CYP2D6-Substraten nicht erwartet.

**Einfluss von Enzyminhibitoren**

Bei gesunden Probanden war die Mirabegron-Exposition (AUC) in Gegenwart des starken CYP3A/P-gp-Inhibitors Ketoconazol um den Faktor 1,8 erhöht. Bei Kombination von Betmiga mit Inhibitoren von CYP3A und/oder P-gp ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings beträgt die empfohlene Dosis 25 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren wie Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir oder Clarithromycin erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Betmiga wird bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder solchen mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Einfluss von Enzyminduktoren**

Induktoren von CYP3A oder P-gp verringern die Plasmakonzentrationen von Mirabegron. Bei Anwendung mit therapeutischen Dosen von Rifampicin oder anderen CYP3A- oder P-gp-Induktoren ist keine Anpassung der Mirabegron-Dosis erforderlich.

**Einfluss von Mirabegron auf CYP2D6-Substrate**

Bei gesunden Probanden ist das hemmende Potential von Mirabegron auf CYP2D6 mäßig ausgeprägt und die CYP2D6-Aktivität erholt sich innerhalb von 15 Tagen nach Absetzen von Mirabegron. Die mehrmalige einmal tägliche Anwendung von schnell freisetzendem Mirabegron bewirkte nach einer Einzeldosis Metoprolol einen Anstieg der C<sub>max</sub> von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der C<sub>max</sub> von Desipramin um 79 % und der AUC um 241 %. Vorsicht ist geboten, wenn Mirabegron gemeinsam mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite verabreicht wird, die in relevantem Maße durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie Thioridazin, Typ-1C-Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Propafenon) und trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Desipramin). Ebenso ist Vorsicht geboten bei gemeinsamer Anwendung von Mirabegron mit CYP2D6-Substraten, bei denen eine individuelle Doseinstellung erfolgt.

**Einfluss von Mirabegron auf Transporter**

Mirabegron ist ein schwacher P-gp-Inhibitor. Bei gesunden Probanden erhöhte Mirabegron die C<sub>max</sub> und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 29 % bzw. 27 %. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Betmiga und Digoxin beginnen, sollte initial die niedrigste Digoxin-Dosis verordnet werden. Anschließend müssen die Digoxin-Serumkonzentrationen bestimmt werden, die dann die Grundlage für die Aufdosierung der Digoxin-Dosis bis zur gewünschten klinischen Wirkung bilden. Bei Kombination von Betmiga mit sensitiven P-gp-Substraten wie z. B. Dabigatran muss die potentielle Hemmung von P-gp durch Mirabegron berücksichtigt werden.

**Sonstige Wechselwirkungen**

Bei gemeinsamer Anwendung von Mirabegron mit therapeutischen Dosen von Solifenacin, Tamsulosin, Warfarin, Metformin oder einem kombinierten oralen Kontrazeptivum aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Ein Anstieg der Mirabegron-Exposition aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen kann mit einem Anstieg der Herzfrequenz verbunden sein.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Datenmengen zur Anwendung von Betmiga bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Betmiga während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Mirabegron wird bei Nagern in die Milch ausgeschieden, so dass zu erwarten ist, dass es beim Menschen in der Muttermilch auftritt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden

keine Studien zum Einfluss von Mirabegron auf die Milchproduktion beim Menschen, zum Auftreten in der menschlichen Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling durchgeführt. Betmiga soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Mirabegron hatte bei Tieren keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Mirabegron auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Betmiga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Betmiga wurde bei 8.433 Patienten mit OAB untersucht, von denen 5.648 im Rahmen des klinischen Studienprogramms Phase II/III mindestens eine Dosis Mirabegron erhielten und 622 Patienten für mindestens 1 Jahr (365 Tage) mit Betmiga behandelt wurden. In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien schlossen 88 % der Patienten die Behandlung mit Betmiga ab und 4 % brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Rahmen der drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten häufig genannt wurden, waren Tachykardie und Harnwegsinfektionen. Die Tachykardie-Inzidenz betrug unter Betmiga 50 mg 1,2 %. Eine Tachykardie führte bei 0,1 % der mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen betrug unter Betmiga 50 mg 2,9 %. Harnwegsinfektionen waren bei keinem der mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten ein Grund für einen Behandlungsabbruch. Schwerwiegende Nebenwirkungen umfassten Vorhofflimmern (0,2 %).

Die in der 1-jährigen (Langzeit-)Studie mit aktiver Kontrolle (Muskarin-Antagonist) beobachteten Nebenwirkungen waren in Art und Schweregrad mit denen der drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien vergleichbar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle auf Seite 3 enthält die Nebenwirkungen, die in den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien unter Mirabegron beobachtet wurden.

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000,

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels



**Betmiga™ 25 mg Retardtabletten**  
**Betmiga™ 50 mg Retardtabletten**

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Scheideninfektion Zystitis			
Psychiatrische Erkrankungen					Schlaflosigkeit*
Augenerkrankungen			Augenlidödem		
Herzerkrankungen	Tachykardie	Palpitation Vorhofflimmern			
Gefäßerkrankungen				hypertensive Krise*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Obstipation* Durchfall*	Dyspepsie Gastritis	Lippenödem		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria Ausschlag makulöser Ausschlag papulöser Ausschlag Pruritus	Leukozytoklastische Vaskulitis Purpura Angioödem*		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Gelenkschwellung			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus			
Untersuchungen		Blutdruck erhöht GGT erhöht AST erhöht ALT erhöht			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt*		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen* Schwindel*				

\* nach Markteinführung beobachtet

< 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Mirabegron wurde gesunden Probanden in Einzeldosen von bis zu 400 mg verabreicht. Unter dieser Dosis beschriebene unerwünschte Ereignisse umfassten Palpitationen (1 von 6 Probanden) und eine beschleunigte Herzfrequenz von mehr als 100 Schlägen pro Minute (3 von 6 Probanden). Nach mehrmaliger Anwendung von Mirabegron in Dosen von bis zu 300 mg pro Tag für 10 Tage wurden bei gesunden Probanden eine beschleunigte Herzfrequenz und ein

erhöhter systolischer Blutdruck beobachtet.

Eine Überdosierung sollte symptomatisch und supportiv behandelt werden. Im Fall einer Überdosierung wird eine Überwachung von Herzfrequenz, Blutdruck und EKG empfohlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04BD12.

#### Wirkmechanismus

Mirabegron ist ein starker und selektiver Beta-3-Adrenozeptoragonist. Mirabegron bewirkte bei Ratten und an isoliertem menschlichen Gewebe eine Entspannung der glatten Harnblasenmuskulatur, erhöhte Konzentrationen an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) im Harnblasengewebe der Ratte und zeigte eine harnblasenentspannende Wirkung in Harnblasenfunktionsmodellen an der Ratte. Mirabegron erhöhte bei Ratten in Modellversuchen zur überaktiven Blase das mittlere Entleerungsvolumen je Miktion und verringerte die Häufigkeit von nicht zur Blasenentleerung führenden Blasenkontraktionen, ohne den Entleerungsdruck oder das Restharn-

volumen zu beeinflussen. In einem Affenmodell verringerte Mirabegron die Miktionsfrequenz. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Mirabegron durch Stimulation von Beta-3-Adrenozeptoren in der Harnblase die Harnspeicherfunktion verbessert.

In der Speicherphase, in der sich der Urin in der Harnblase sammelt, überwiegt die sympathische Nervenstimulation. Die Nervenendigungen setzen Noradrenalin frei, das vorwiegend die Betaadrenozeptoren in der Harnblasenmuskulatur aktiviert und dadurch den glatten Harnblasenmuskel entspannt. Dagegen wird die Harnblase in der Harnentleerungsphase vorwiegend vom parasympathischen Nervensystem kontrolliert. Aus den pelvinen Nervenendigungen freigesetztes Acetylcholin stimuliert cholinerge M2- und M3-Rezeptoren und löst eine Harnblasenkontraktion aus. Die Aktivierung des M2-Weges hemmt dabei auch die über Beta-3-Adrenozeptoren induzierte Zunahme von cAMP. Daher sollte die Beta-3-Adrenozeptor-Stimulation den Entleerungsprozess nicht stören. Dies wurde bei Ratten mit partieller Urethra-Obstruktion bestätigt, bei denen Mirabegron die Häufigkeit von nicht zur Harnblasenentleerung führenden Kontraktionen verringerte, ohne dabei das Entleerungsvolumen je Miktion, den Entleerungsdruck oder das Restharnvolumen zu beeinflussen.



## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### Betmiga™ 25 mg Retardtabletten Betmiga™ 50 mg Retardtabletten



#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Urodynamik

Bei Männern mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS für „Lower Urinary Tract Symptoms“) und Blasenaustragsobstruktion (BOO für „Bladder Outflow/Outlet Obstruction“) hatte Betmiga in Dosen von 50 mg und 100 mg einmal täglich über 12 Wochen keinen Einfluss auf zystometrische Parameter und erwies sich als sicher und gut verträglich. In dieser Urodynamik-Studie mit 200 männlichen Patienten mit LUTS und Blasenaustragsobstruktion (BOO) wurde der Einfluss von Mirabegron auf die maximale Flussrate und den Detrusordruck bei maximaler Flussrate untersucht. Die Anwendung von Mirabegron in Dosen von 50 mg und 100 mg einmal täglich über 12 Wochen beeinflusste die maximale Flussrate und den Detrusordruck bei maximaler Flussrate nicht nachteilig. In dieser Studie an männlichen Patienten mit LUTS/BOO betrug die adjustierte mittlere (Standardfehler-)Änderung des Restharnvolumens nach der Miktions zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende in der Placebogruppe 0,55 ml (10,702 ml), in der 50-mg-Mirabegron-Gruppe 17,89 ml (10,190 ml) und in der 100-mg-Mirabegron-Gruppe 30,77 ml (10,598 ml).

##### Einfluss auf das QT-Intervall

Betmiga hatte in Dosen von 50 mg oder 100 mg keinen Einfluss auf das individuell für die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall (QTcI-Intervall), weder in der Gesamtpopulation noch in Bezug auf das Geschlecht.

Die TQT-Studie („Thorough QT Study“, n = 164 gesunde männliche und n = 153 gesunde weibliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren) untersuchte sorgfältig den Einfluss einer wiederholten oralen Anwendung von Mirabegron in der indikationsgemäßen Dosis (50 mg einmal täglich) und zwei supratherapeutischen Dosen (100 und 200 mg einmal täglich) auf das QTcI-Intervall. Die supratherapeutischen Dosen stellen eine etwa 2,6- bis 6,5-fache Exposition im Vergleich zur therapeutischen Dosis dar. Als positive Kontrolle diente eine 400-mg-Moxifloxacin-Einzeldosis. Jede Dosierung von Mirabegron und Moxifloxacin wurde in getrennten Behandlungsarmen jeweils mit Placebokontrolle untersucht (paralleles Crossover-Design). Weder für Männer noch Frauen, die 50 bzw. 100 mg Mirabegron erhalten hatten, überschritt die Obergrenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls zu irgendeinem Zeitpunkt für die größte zeitangepasste mittlere Differenz zu Placebo in dem QTcI-Intervall 10 msec. Bei Frauen betrug die mittlere Differenz des QTcI-Intervalls gegenüber Placebo 5 Stunden nach der Anwendung von 50 mg Mirabegron 3,67 msec (Obergrenze des einseitigen 95%-KI: 5,72 msec) und bei Männern 2,89 msec (Obergrenze des einseitigen 95%-KI: 4,90 msec). Unter Mirabegron 200 mg überschritt das QTcI-Intervall bei Männern zu keinem Zeitpunkt 10 msec, während die Obergrenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls bei Frauen 0,5 bis 6 Stunden nach Anwendung 10 msec überschritt. Dabei

wurde die maximale Differenz gegenüber Placebo mit einem mittleren Effekt von 10,42 msec nach 5 Stunden erreicht (Obergrenze des einseitigen 95%-KI: 13,44 msec). Die Ergebnisse für QTcF und QTcI gehen mit denen für QTcI konform.

In dieser TQT-Studie erhöhte Mirabegron die Herzfrequenz im EKG, abhängig von der Dosierung, über den gesamten untersuchten Dosierungsbereich von 50 bis 200 mg. Die maximale mittlere Differenz der Herzfrequenz gegenüber Placebo reichte bei gesunden Probanden von 6,7 Schlägen pro Minute unter Mirabegron 50 mg bis 17,3 Schläge pro Minute unter Mirabegron 200 mg.

##### Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit OAB

Bei Patienten mit OAB (Durchschnittsalter: 59 Jahre), die in drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien einmal täglich Betmiga 50 mg erhielten, wurde bei der Herzfrequenz ein Anstieg der mittleren Differenz gegenüber Placebo von etwa 1 Schlag pro Minute und beim systolischen/diastolischen Blutdruck (SBD/DBD) von etwa 1 mmHg oder weniger beobachtet. Die Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck waren nach Behandlungsende reversibel.

##### Einfluss auf den Augeninnendruck (IOP = intra-okular-pressure)

100 mg Mirabegron einmal täglich erhöhte bei gesunden Probanden nach 56-tägiger Behandlung den Augeninnendruck nicht. In einer Phase-I-Studie, die bei 310 gesunden Probanden mittels Goldmann-Appplanationstonometrie den Einfluss von Mirabegron auf den IOP untersuchte, war 100 mg Betmiga im Vergleich zu Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die mittlere Veränderung vom Studienbeginn zum Tag 56, beim durchschnittlichen individuellen IOP nicht unterlegen. Die Obergrenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz zwischen Mirabegron 100 mg und Placebo betrug 0,3 mmHg.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Betmiga wurde in drei 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien untersucht bei Patienten mit überaktiver Blase mit den Symptomen imperativer Harndrang und hohe Miktionsfrequenz mit oder ohne Inkontinenz. Die Studien schlossen weibliche (72%) und männliche (28%) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren (Spanne: 18–95 Jahre) ein. Die Studienpopulation setzte sich zu etwa 48% aus nicht mit Antimuskarinika vorbehandelten Patienten und zu etwa 52% aus mit Antimuskarinika vorbehandelten Patienten zusammen. In einer Studie erhielten 495 Patienten eine aktive Kontrolltherapie (Tolterodin-Retardformulierung).

Die co-primären Wirksamkeitseindpunkte waren (1) Änderung der mittleren Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende und (2) Änderung der mittleren Anzahl von Miktions je 24 Stunden zwischen Studienbeginn und Behandlungsende (auf Grundlage von jeweils 3-tägigen Miktionsstagebüchern). Mirabegron er-

zielte bei beiden co-primären Endpunkten und genauso bei sekundären Endpunkten statistisch signifikant größere Verbesserungen im Vergleich mit Placebo (siehe Tabellen 1 auf Seite 5 und 2 auf Seite 6).

Betmiga 50 mg einmal täglich war am ersten Messpunkt in Woche 4 wirksam und die Wirksamkeit blieb über den Behandlungszeitraum von 12 Wochen erhalten. Eine randomisierte, aktiv kontrollierte Langzeitstudie zeigte, dass die Wirksamkeit über den Behandlungszeitraum von 1 Jahr erhalten blieb.

##### Subjektive Verbesserung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bewirkte die Behandlung der OAB-Symptome durch Mirabegron einmal täglich eine statistisch signifikante Verbesserung der folgenden Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo: Behandlungszufriedenheit und Beeinträchtigung durch Symptome.

##### Wirksamkeit bei Patienten mit oder ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit und ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB nachgewiesen. Darüber hinaus war Mirabegron bei Patienten wirksam, die eine frühere Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten (siehe Tabelle 3 auf Seite 7).

##### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Betmiga eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der „Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase“ und „Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Mirabegron resorbiert und erreicht bei gesunden Probanden die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit nimmt von 29% nach einer Dosis von 25 mg auf 35% nach einer Dosis von 50 mg zu. Die mittlere  $C_{17,2x}$  und AUC stiegen über den Dosisbereich mehr als dosisproportional an. In der Gesamtpopulation der Männer und Frauen bewirkte eine Verdoppelung der Dosis von 50 mg auf 100 mg Mirabegron einen Anstieg der  $C_{17,2x}$  und  $AUC_{17,2x}$  um etwa den Faktor 2,9 bzw. 2,6 und eine Vervielfachung der Dosis von 50 mg auf 200 mg Mirabegron einen Anstieg der  $C_{17,2x}$  und  $AUC_{17,2x}$  um etwa den Faktor 6,4 bzw. 6,5. Steady-State-Konzentrationen werden bei einmal täglicher Anwendung von Mirabegron innerhalb von 7 Tagen erreicht. Die Mirabegron-Plasmaexposition im Steady-State ist bei einmal täglicher Anwendung etwa doppelt so hoch wie nach einer Einzeldosis.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels



Betmiga™ 25 mg Retardtabletten  
Betmiga™ 50 mg Retardtabletten

Tabelle 1: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende in den gepoolten Studien

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>		
n	878	862
Mittlerer Ausgangswert	2,73	2,71
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,10	-1,49
Mittlere Differenz zu Placebo† (95 %-KI)	-	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-Wert	-	< 0,001*
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>		
n	1.328	1.324
Mittlerer Ausgangswert	11,58	11,70
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,20	-1,75
Mittlere Differenz zu Placebo† (95 %-KI)	-	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-Wert	-	< 0,001*
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.328	1.322
Mittlerer Ausgangswert	159,2	159,0
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	9,4	21,4
Mittlere Differenz zu Placebo† (95 %-KI)	-	11,9 (8,3; 15,5)
p-Wert	-	< 0,001*
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.325	1.323
Mittlerer Ausgangswert	2,39	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,15	-0,26
Mittlere Differenz zu Placebo† (95 %-KI)	-	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-Wert	-	< 0,001*
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>		
n	858	834
Mittlerer Ausgangswert	2,42	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,98	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo† (95 %-KI)	-	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-Wert	-	< 0,001*
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.324	1.320
Mittlerer Ausgangswert	5,61	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,29	-1,93
Mittlere Differenz zu Placebo† (95 %-KI)	-	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-Wert	-	< 0,001*
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.195	1.189
Mittlerer Ausgangswert	4,87	4,82
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	1,25	2,01
Mittlere Differenz zu Placebo† (95 %-KI)	-	0,76 (0,52; 1,01)
p-Wert	-	< 0,001*

Gepoolt wurden die Studien 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) und 074 (Europa/NA).

† Kleinste-Quadrate-Mittelwert, adjustiert für Ausgangswert, Geschlecht und Studie.

\* Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, ohne Anpassung für Multiplizität.

# Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

KI: Konfidenzintervall.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Betmiga™ 25 mg Retardtabletten  
Betmiga™ 50 mg Retardtabletten



Tabelle 2: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende in Studie 046, 047 und 074

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mira- begron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>							
N	291	293	300	325	312	262	257
Mittlerer Ausgangswert	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>‡</sup>	-	-0,41	-0,10	-	-0,34	-	-0,42
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	-	(-0,66; -0,03)	-	(-0,76; -0,08)
p-Wert	-	0,003*	0,11	-	0,026*	-	0,001*
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>							
N	480	473	475	433	425	415	426
Mittlerer Ausgangswert	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>‡</sup>	-	-0,60	-0,25	-	-0,61	-	-0,42
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	-	(-0,98; -0,24)	-	(-0,76; -0,08)
p-Wert	-	< 0,001*	0,11	-	0,001*	-	0,015*
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>							
N	480	472	475	433	424	415	426
Mittlerer Ausgangswert	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>‡</sup>	-	11,9	12,6	-	11,1	-	12,4
95 %-Konfidenzintervall	-	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	-	(4,4; 17,9)	-	(6,3; 18,6)
p-Wert	-	< 0,001*	< 0,001*	-	0,001*	-	< 0,001*
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>							
N	480	472	473	432	425	413	426
Mittlerer Ausgangswert	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>‡</sup>	-	-0,09	-0,07	-	-0,11	-	-0,14
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	-	(-0,18; -0,04)	-	(-0,22; -0,06)
p-Wert	-	0,018*	0,085	-	0,004*	-	< 0,001*
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>							
N	283	286	289	319	297	256	251
Mittlerer Ausgangswert	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>‡</sup>	-	-0,35	-0,07	-	-0,43	-	-0,39
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	-	(-0,72; -0,15)	-	(-0,69; -0,08)
p-Wert	-	0,003*	0,26	-	0,005*	-	0,002*
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>							
N	479	470	472	432	424	413	426
Mittlerer Ausgangswert	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>‡</sup>	-	-0,60	-0,42	-	-0,75	-	-0,59
95 %-Konfidenzintervall	-	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	-	(-1,20; -0,30)	-	(-1,01; -0,16)
p-Wert	-	0,005*	0,050*	-	0,001*	-	0,007‡
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Mittlerer Ausgangswert	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>‡</sup>	-	0,66	0,55	-	0,8	-	0,83
95 %-Konfidenzintervall	-	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	-	(0,4; 1,3)	-	(0,41; 1,25)
p-Wert	-	0,001*	0,008*	-	< 0,001*	-	< 0,001*

<sup>†</sup> Kleinste Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht und geographische Region.

\* Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, ohne Anpassung für Multiplizität.

‡ Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

# Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

Tabelle 3: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg
<b>Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB</b>					
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Mittlerer Ausgangswert	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,57	-	-0,48	-0,10
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,81; -0,33)	-	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Mittlerer Ausgangswert	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,74	-	-0,68	-0,20
95 %-Konfidenzintervall	-	(-1,01; -0,47)	-	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB, die die Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten</b>					
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Mittlerer Ausgangswert	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,70	-	-0,76	-0,06
95 %-Konfidenzintervall	-	(-1,01; -0,38)	-	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Mittlerer Ausgangswert	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,67	-	-0,59	-0,08
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,99; -0,36)	-	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Gepoolt wurden die Studien 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) und 074 (Europa/NA).

<sup>†</sup> Kleinste-Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht, Studie, Untergruppe und Untergruppe-Interaktion während der Behandlung für die gepoolten Studien und Kleinste-Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht, geografische Region, Untergruppe und Untergruppe-Interaktion während der Behandlung für Studie 046.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepizode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

#### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Die Einnahme einer 50-mg-Tablette zu einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt hatte eine Verringerung der  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron um 45 % bzw. 17 % zur Folge. Eine Mahlzeit mit niedrigem Fettgehalt bewirkte eine Reduktion der  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron um 75 % bzw. 51 %. In den Phase-III-Studien wurde Mirabegron mit oder ohne Nahrung verabreicht und erwies sich als sicher und wirksam. Entsprechend kann Mirabegron in der empfohlenen Dosierung mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### Verteilung

Mirabegron wird ausgedehnt verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ ) beträgt etwa 1.670 Liter. Mirabegron wird (zu etwa 71 %) an humane Plasmaproteine gebunden und zeigte eine mäßige Affinität für Albumin und saures Alpha-1-Glykoprotein. Mirabegron wird in Erythrozyten verteilt. *In-vitro* erreichte <sup>14</sup>C-Mirabegron in Erythrozyten eine doppelt so hohe Konzentration wie im Plasma.

#### Biotransformation

Mirabegron wird über zahlreiche Wege metabolisiert, darunter Dealkylierung, Oxidation, (direkte) Glucuronidierung und Amid-Hydro-

lyse. Mirabegron ist nach einmaliger Anwendung von <sup>14</sup>C-Mirabegron die hauptsächlich zirkulierende Verbindung. Im menschlichen Plasma wurden zwei wichtige Metaboliten nachgewiesen: beides sind Glucuronide der Phase 2, die 16 % bzw. 11 % der Gesamtexposition ausmachen. Diese Metaboliten sind nicht pharmakologisch aktiv.

Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien ist es unwahrscheinlich, dass Mirabegron den Metabolismus von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln hemmt, die über die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1 metabolisiert werden, da es die Aktivität dieser Enzyme in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt. Mirabegron hatte keine induzierende Wirkung auf CYP1A2 oder CYP3A. Es ist zu erwarten, dass Mirabegron keine klinisch relevante Hemmung von OTC-vermitteltem Arzneimitteltransport verursacht.

Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von Mirabegron hinweisen, zeigen *In-vivo*-Ergebnisse, dass diese Isoenzyme für die insgesamt Elimination eine begrenzte Rolle spielen. *In-vitro*- und

*Ex-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Butyrylcholinesterase, UGT und möglicherweise die Alkoholdehydrogenase (ADH) am Metabolismus von Mirabegron neben CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt sind.

#### CYP2D6-Polymorphismus

Bei gesunden Probanden, die genotypisch langsame Metabolisierer für CYP2D6-Substrate sind (als Surrogat für eine CYP2D6-Hemmung verwendet), war die mittlere  $C_{max}$  und AUC<sub>0-∞</sub> nach einmaliger Gabe von 160 mg schnell freisetzendem Mirabegron um 14 % bzw. 19 % höher als bei schnellen Metabolisierern. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein genetischer CYP2D6-Polymorphismus minimalen Einfluss auf die mittlere Mirabegron-Plasmaexposition hat. Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und bekannten CYP2D6-Inhibitoren werden nicht erwartet und wurden nicht untersucht. Bei gemeinsamer Anwendung mit einem CYP2D6-Inhibitor und bei Anwendung an Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Elimination

Die Gesamtkörper-Clearance (CL<sub>CR</sub>) aus dem Plasma beträgt etwa 57 l/h und die termi-

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### Betmiga™ 25 mg Retardtabletten Betmiga™ 50 mg Retardtabletten



nale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) etwa 50 Stunden. Es wurde eine renale Clearance ( $CL_R$ ) von etwa 13 l/h gemessen, was fast 25 % der  $CL_{CR}$  entspricht. Die renale Elimination von Mirabegron erfolgt zusätzlich zur glomerulären Filtration vorwiegend über aktive tubuläre Sekretion. Die Exkretion von unverändertem Mirabegron über den Harn ist dosisabhängig und reicht von etwa 6,0 % nach einer Tagesdosis von 25 mg bis 12,2 % nach einer Tagesdosis von 100 mg. Nach Anwendung von 160 mg  $^{14}C$ -Mirabegron an gesunden Probanden wurden etwa 55 % der radioaktiv markierten Substanz im Urin und 34 % im Stuhl nachgewiesen. Unverändertes Mirabegron machte 45 % der Radioaktivität im Urin aus, was auf das Vorliegen von Metaboliten hinweist. Im Stuhl war der größte Teil der Radioaktivität auf unverändertes Mirabegron zurückzuführen.

#### Alter

Die  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron und seiner Metaboliten war nach mehrmaliger oraler Anwendung an älteren Probanden ( $\geq 65$  Jahre) der bei jüngeren Probanden (18–45 Jahre) vergleichbar.

#### Geschlecht

$C_{max}$  und AUC sind bei Frauen etwa 40 % bis 50 % höher als bei Männern. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei  $C_{max}$  und AUC werden auf Unterschiede beim Körpergewicht und bei der Bioverfügbarkeit zurückgeführt.

#### Ethnische Abstammung

Die Pharmakokinetik von Mirabegron wird durch die ethnische Abstammung nicht beeinflusst.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Anwendung einer 100-mg-Betmiga-Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR gemäß MDRD-Formel 60 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stiegen die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion um 6 % bzw. 31 % an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stiegen  $C_{max}$  und AUC um 23 % bzw. 66 % an. Bei Probanden mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) waren die mittlere  $C_{max}$  und AUC um 92 % bzw. 118 % erhöht. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) untersucht.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Anwendung einer 100-mg-Betmiga-Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) stiegen die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Leberfunktion um 9 % bzw. 19 % an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) stiegen die mittleren  $C_{max}$  und AUC-Werte um 175 % bzw. 65 %. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in präklinischen Studien identifizierten Zielorgane für toxische Wirkungen stehen im Einklang mit den klinischen Beobachtungen. Bei Ratten wurden ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und hepatozytäre Veränderungen (Nekrosen und Abnahme von Glykogen-Partikeln) festgestellt. Bei Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen wurde eine Beschleunigung der Herzfrequenz beobachtet. *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität und zur Kanzerogenität zeigten kein genotoxisches oder kanzerogenes Potential.

Unter subletalen Dosen (äquivalente Humandosis um den Faktor 19 höher als die maximale beim Menschen empfohlene Dosis [MHRD]) wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Die wichtigsten Ergebnisse aus Studien zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen waren Missbildungen des Herzens (Aortendilatation, Kardiomegalie), die unter einer 36fach höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition auftraten. Darüber hinaus wurden bei Kaninchen unter einer 14fach höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition Missbildungen der Lungen (fehlender akzessorischer Lungenlappen) und vermehrte Verluste nach der Implantation beobachtet. Bei Ratten wurden unter einer systemischen Exposition in Höhe des 22fachen der unter der MHRD erzielten Exposition reversible Auswirkungen auf die Ossifikation festgestellt (gewellte Rippen, verzögerte Ossifikation, Abnahme der Anzahl von ossifizierten Sternebrae, Metacarpi oder Metatarsi). Die beobachtete embryofetale Toxizität trat unter für die Muttertiere toxischen Dosen auf. Es wurde gezeigt, dass die bei Kaninchen beobachteten kardiovaskulären Missbildungen über eine Aktivierung der Beta-1-Adrenozeptoren vermittelt waren.

Mit radioaktiv markiertem Mirabegron durchgeführte Pharmakokinetik-Studien zeigten, dass die Muttersubstanz und/oder ihre Metaboliten in die Milch von Ratten ausgetrennt wurden und dort 4 Stunden nach der Anwendung eine um den Faktor 1,7 höhere Konzentration als im Plasma erreichten (siehe Abschnitt 4.6).

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern  
Macrogol  
Hypromellose  
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Hypromellose  
Macrogol  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

Filmüberzug Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Hypromellose  
Macrogol  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre  
Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-Alu-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oder 200 Tabletten.

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Polypropylen-(PP)-Schnappdeckeln und einem Kieselgel-Trockenmittel und 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Niederlande

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/809/001–018

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Dezember 2012

### 10. STAND DER INFORMATION

03/2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

## 6. Beschluss

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

#### **Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/ Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 17.06.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3	
Wirkstoffgruppe:	Urologische Spasmolytika	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Darifenacin	10099
	Darifenacin hydrobromid	
	Desfesoterodin	3900
	Desfesoterodin succinat	
	Fesoterodin	4634
	Fesoterodin fumarat	
	Mirabegron	50000
	Propiverin	25556
	Propiverin hydrochlorid	
	Solifenacin	5027
	Solifenacin succinat	

Tolterodin	2940
Tolterodin (R,R)-tartrat	

Trospiumchlorid	51634
-----------------	-------

Gruppenbeschreibung: feste orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 7. Anhang

### 7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4514  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 13. Juni 2019  
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16. Mai 2019**  
**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/  
Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 16. Mai 2019 über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1



## 7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Donnerstag, 4. Juli 2019  
BANz AT 04.07.2019 B2  
Seite 1 von 1

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3  
nach § 35 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BANz AT 17.06.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3	
Wirkstoffgruppe:	Urologische Spasmolytika	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Darifenacin	10099
	Darifenacin hydrobromid	
	Desfesoterodin	3900
	Desfesoterodin succinat	
	Fesoterodin	4634
	Fesoterodin fumarat	
	Mirabegron	50000
	Propiverin	25556
	Propiverin hydrochlorid	
	Solifenacin	5027
	Solifenacin succinat	
	Tolterodin	2940
	Tolterodin (R,R)-tertrat	
	Trospiumchlorid	51634
Gruppenbeschreibung:	feste orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten“	

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
  2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
  3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1,“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 SGB V.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 02.11.2017 B2).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

### 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

### 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 4. Oktober 2018 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	28.11.2017
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	30.11.2017
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	30.11.2017
Pro Generika e. V.	30.11.2017
Hampel, Prof. Dr. Marien-Hospital Erwitte Fachklinik für Urologie	29.11.2017
Naumann, Priv. Doz. Dr. Helios Klinikum Erfurt Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe /Arbeitsgemeinschaft Urogynäkologie und Beckenbodenrekonstruktion (AGUB e.V.) der Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	30.11.2017

### 2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Astellas Pharma GmbH	Jörn Grotjahn Dr. Reinhard Tuschl
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H)	Rudolf Poß
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Dr. Katja Gehrke Thomas Maier

## 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH Hr. Grotjahn	Nein	Ja	Ja		Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH Hr. Dr. Tuschl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H Hr. Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BPI Fr. Dr. Gehrke	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
BPI Hr. Maier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### 1. Einwand:

#### Festbetrag der Stufe 3 ohne Arzneimittelkombinationen unzulässig

##### **Astellas**

Die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 ohne Arzneimittelkombinationen ist unzulässig. Dies lässt sich aus der Gesetzesexegese und -systematik ableiten.

Bis zum Gesundheitsstrukturgesetz vom 21.12.1992 lauteten § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V:

„2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,

3. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen“.

Die weitgehend parallele Formulierung der Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 machte deutlich, dass die Stufe 3 auf Arzneimittelkombination zielt, Stufe 2 auf Monosubstanzen.

Lediglich zum Zweck der Erleichterung der Gruppenbildung (BT-Drs. 12/3608, S. 81) wurde im Gesundheitsstrukturgesetz für die Stufe 3 auf das Erfordernis der pharmakologischen Vergleichbarkeit verzichtet. Damit wurde zwar das Prüfkriterium der pharmakologisch-vergleichbaren Wirkung für die Stufe 3 aufgehoben, aber nicht die Abgrenzung zwischen den Stufen 2 (Monosubstanzen) und 3 (Kombinationen).

Rechtlich dürfen Normen nicht so ausgelegt werden, dass ihnen kein Anwendungsbereich verbleibt. Da jedoch Festbetragsgruppen für Monopräparate mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen stets auch auf der Stufe 3 zulässig wären, wenn die Einbeziehung von Arzneimittelkombinationen nicht Voraussetzung für die Gruppenbildung auf der Stufe 3 ist, wäre bei einer solchen Auslegung die Regelung der Stufe 2 überflüssig. Hieraus folgt, dass die Stufe 3 so ausgelegt werden muss, dass neben ihr ein Anwendungsbereich für die Stufe 2 verbleibt. Dies ist nur dann der Fall, wenn die Bildung von Festbetragsgruppen auf der Stufe 3 zwingend die Einbeziehung einer Arzneimittelkombination voraussetzt.

Dem steht nur anscheinend das Argument gegenüber, dass das Gesetz formuliert „insbesondere Arzneimittelkombinationen“, diese also offenbar nur ein Beispielfall sind („insbesondere“). Dieser Einwand trägt aber nicht, wenn man die Stufe 3 zutreffend dahingehend versteht, dass eine Festbetragsgruppe hier zwar Arzneimittelkombinationen enthalten muss, sie aber nicht auf Arzneimittelkombinationen beschränkt ist, sondern daneben auch Monosubstanzen umfassen kann.

Diese Auslegung wird vom Standardkommentar zum SGB V bestätigt, in dem es heißt: Die Festbetragsgruppe 3 „lässt jedoch neben Kombinationspräparaten die Möglichkeit der Einbeziehung auch von Einstoffpräparaten offen für den Fall, dass zusätzliche Stoffe in der Arzneimittelkombination die Wirkung nicht im Sinne einer therapeutischen Unvergleichbarkeit verändern“ (*Flint*, in: Hauck/Noftz, SGB V [Stand: Erg.-Lfrg. 6/2012], § 35 Rn. 48; implizit auch *Hess*, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht [Stand: EL 91, Sept. 2016], § 35 Rn. 8).

##### **Bewertung:**

In Festbetragsgruppen der Stufe 3 sollen gemäß § 35 SGB V Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen, zusammengefasst werden. Das bedeutet nicht, dass ausschließlich Arzneimittelkombinationen zu berücksichtigen sind oder eine Arzneimittelkombination zwingend enthalten sein muss.

Ausgehend vom Wortlaut, wonach insbesondere Arzneimittelkombinationen Gegenstand einer Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V sein sollen, ist eine Festbetragsgruppenbildung therapeutisch vergleichbarer Wirkstoffe auf Monosubstanzebene gerade nicht ausgeschlossen. Auch eine systematische Auslegung widerspricht dem Ansatz, auf Einzelsubstanzebene eine Festbetragsgruppe der Stufe 3 zu bilden ebenfalls nicht. Festbetragsgruppen der Stufe 1, 2 und 3 stehen nebeneinander, so dass sich rechtlich kein Rangverhältnis innerhalb der Systematik der Festbetragsgruppenbildung auf den jeweiligen Stufen ableiten lässt (*Pflugmacher*, in: Eichenhofer/Wenner, Kommentar zum SGB V, 2. Auflage 2015, § 35 Rn. 4). Ein solches (Vor-)Rangverhältnis der jeweils anderen Voraussetzungen folgenden „kleineren“ Stufe ist jedoch notwendige Voraussetzung dafür, aus dem Nichtvorliegen der jeweiligen Voraussetzungen für die „kleinere“ Stufe, eine Festbetragsgruppe für die „nächsthöhere“ Stufe abzuleiten. Eine solche gegenseitige Ausschlusswirkung im Verhältnis der Festbetragsgruppen nach Maßgabe des § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 1, 2 oder 3 SGB V existiert jedoch nicht. Unter Berücksichtigung der Zielsetzung einer jeden Festbetragsgruppe, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, liegt die Entscheidung über Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Gruppe im ordnungsgemäß ausgeübten Gestaltungsermessen des G-BA (zuletzt BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 28). Dies schließt auf der Grundlage des Inhalts der arzneimittelrechtlichen Zulassung der einzubeziehenden Wirkstoffe eine Wahl der jeweils zutreffenden Festbetragsstufe ein. Demzufolge besteht allein unter Praktikabilitäts Gesichtspunkten ein Rangverhältnis (*Pflugmacher*, in: Eichenhofer/Wenner, Kommentar zum SGB V, 2. Auflage 2015, § 35 Rn. 4); ein Verbot der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 3 auf Monosubstanzebene geht damit jedoch nicht einher.

Demnach war auch das mit der Neufassung des § 35 SGB V durch das Gesundheits-Strukturgesetz erklärte Ziel des Gesetzgebers, die Gruppenbildung nach § 35 Nr. 3 (Festbeträge der Stufe 3) zu erleichtern (BT-Drucks. 12/3608, S. 81).

Soweit eine Festbetragsgruppenbildung auf Monosubstanzebene nach Maßgabe des § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V erfolgt, kommt es auch nicht zu einer rechtlich unzulässigen Ausübung des Gestaltungsermessens. Denn selbst wenn die Kriterien, auf deren Basis eine Festbetragsgruppenbildung vollzogen werden darf, sich in Stufe 2 und Stufe 3 dahingehend unterscheiden, dass die pharmakologische Vergleichbarkeit und chemische Verwandtschaft keine relevanten Prüfkriterien bei der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 sind, so ergibt sich daraus keine ungerechtfertigte Benachteiligung. Bereits das Willkürverbot gebietet jedem untergesetzlichen Normgeber, unter steter Orientierung am Gerechtigkeitsgedanken wesentlich Gleiches gleich und wesentlich Ungleiches ungleich zu behandeln; schließlich ist es Bestandteil der Festbetragsgruppenbildung einschließlich der Vergleichsgrößenbestimmung eine sachgerechte Grundlage zu bilden für eine Festbetragsfestsetzung mit dem Ziel, u. a. einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Diese Aspekte finden ihre Entsprechung in den vom G-BA uneingeschränkt sowohl für Festbetragsgruppen der Stufe 2 als auch der Stufe 3 zu prüfenden Ausnahmen von der Gruppenbildung nach Maßgabe des § 35 Absatz 1 Satz 3 SGB V, denn die Einschränkungen mit Blick auf gebotene Ausnahmen von der Gruppenbildung gelten auch für Festbetragsgruppen der Stufe 3 (dazu *Hess*, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, Band 1, Loseblatt, Stand April 2015, § 35 SGB V, Rn. 8).

## 2. Einwand:

### Neuartigkeit von Mirabegron

#### **Astellas**

Gemäß § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V sind patentgeschützte Wirkstoffe, deren Wirkungsweise neuartig ist, von der Festbetragsgruppenbildung auszunehmen. Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als erster dieser Gruppe in den Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Die Kriterien ‚Patentschutz‘ und ‚neuartige Wirkungsweise‘ werden von Mirabegron zweifelsfrei erfüllt.

[...]

Mirabegron ist ein selektiver  $\beta_3$ -Adrenozeptor(AR)-Agonist und damit der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse in der Indikation der überaktiven Blase (ÜAB). Der neue therapeutische Ansatz als  $\beta_3$ -AR-Agonist zielt auf die sympathische Innervation der Harnblase, die zur Entspannung der Blase in der Speicherphase führt (Hatanaka et al., 2013, Takasu et al., 2007, Tyagi and Tyagi, 2010, Astellas, 09/2017). Mirabegron ist nicht nur als erster Wirkstoff dieser Gruppe in den Verkehr gebracht worden, es ist bislang auch der einzige im Verkehr befindliche Wirkstoff dieser Gruppe. Ansonsten stehen zur Behandlung der ÜAB nur Wirkstoffe aus der Gruppe der Anticholinergika zur Verfügung, die über eine mehr oder weniger selektive kompetitive Blockade der M2- und M3-Rezeptoren des Detrusormuskels für Acetylcholin, das von parasymphatisch aktivierten Nerven freigesetzt wird, wirken (Andersson, 2013, Andersson and Yoshida, 2003, Astellas, 11/2013, Pfizer, 06/2016). Es handelt sich folglich um komplett unterschiedliche physiologische Wirkungsweisen.

Da Mirabegron also sowohl patentgeschützt und seine Wirkungsweise neuartig ist und es zudem als erster Wirkstoff mit dieser Wirkungsweise in den Verkehr gebracht wurde, verstößt die Eingruppierung von Mirabegron in die Festbetragsgruppe der ‚Urologischen Spasmolytika‘ gegen § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V. Dem steht nicht entgegen, dass in der geplanten Festbetragsgruppe bereits Wirkstoffe enthalten sind, die nicht mehr unter Patentschutz stehen. Zwar formuliert § 35 Abs. 1 Satz 7 SGB V, dass ein Wirkstoff als neuartig gilt, solange derjenige Wirkstoff, der als erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Doch bezieht sich der Begriff „Gruppe“ hier nicht auf die gesamte Festbetragsgruppe, sondern auf die Gruppe der Arzneimittel mit derselben Wirkungsweise, so dass es für die Beurteilung der Neuartigkeit nicht auf den Patentschutz der Anticholinergika ankommt. Dies ergibt sich eindeutig aus § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V, der den Begriff „neuartig“ als Attribut der „Wirkungsweise“ zur Voraussetzung der Festbetragsausnahme macht (so auch *Flint*, in: Hauck/Noftz, SGB V [Stand: Erg.-Lfrg. 6/2012], § 35 Rn. 55). Ganz in diesem Sinne begründete der Bundestagsausschuss für Gesundheit die Einfügung einer näheren Bestimmung der „Neuartigkeit“ im seinerzeitigen Satz 4 mit dem Gesundheits-Strukturgesetz zum 1.1.1993 auch als Ausdehnung der Festbetragssperre auf diejenigen patentgeschützten Arzneimittel, die dieselbe Wirkungsweise aufweisen wie das erste Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe:

*„Die Festbetragssperre in den Stufen II und III für das erste, innovative, patentgeschützte Arzneimittel einer Wirkstoffgruppe wird ausgedehnt auf alle patentgeschützten Arzneimittel der gleichen Wirkstoffgruppe für die Dauer des Patentschutzes des ersten, innovativen, Arzneimittels.“* (BT-Drucks, 12/3937, S. 12)

§ 35 Abs. 1 Satz 7 SGB V bezieht also Analogpräparate zum ersten Arzneimittel mit einer neuen Wirkungsweise in den Schutz vor einer Festbetragsregulierung nach § 35 Abs. 1 SGB V ein, was vorliegend jedoch irrelevant ist, weil Mirabegron noch das einzige Arzneimittel dieser Wirkungsweise ist. Mithin ändert die Definition der Neuartigkeit in § 35 Abs. 1 Satz 7 SGB V nichts an der in § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V angeordneten Festbetragssperre für patentgeschützte Arzneimittel mit neuer Wirkungsweise wie Mirabegron.



## Prof. Hampel

[...] Die Wirkung nicht am **cholinergen parasymphathischen**, sondern am **noradrenergen sympathischen** Nervensystem, prädestiniert Mirabegron für alle Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase und **Kontraindikationen für Antimuskarinika** (Parkinson-Patienten mit Cholinesteraseinhibitoren in ihrer Medikation, Patienten mit Myasthenia gravis oder einem unkontrollierten Engwinkelglaukom, Patienten mit signifikanter subvesikaler Obstruktion, Patienten mit hoher anticholinergischer Vorlast aufgrund von Polypharmazie), welche aktuell außer Mirabegron **keine orale Therapie** zur Verfügung haben – und im Übrigen in der Zeit der fehlenden Mirabegron-Verfügbarkeit auf dem deutschen Markt meist **überhaupt keine Therapie** erhalten haben.

## PD Dr. Naumann

[...] Mirabegron stellt es für relevante Patientengruppen eine notwendige Verordnungsalternative zu den Antimuskarinika dar. Der Hauptgrund ist, dass der Beta-3 Agonist Mirabegron in klinischen Studien gezeigt hat, dass er aufgrund seiner neuartigen Wirkungsweise eine bedeutende Therapiealternative zu den Antimuskarinika ist, der bei mehreren relevanten Patientengruppen durch diese nicht gleichwertig ersetzbar ist.

Mirabegron verfolgt einen anderen Wirkmechanismus als die Gruppe der Anticholinergika, vermittelt über den Sympathikus, nicht über den Parasympathikus. Diese neuartige Wirkungsweise ist ein entscheidendes Differenzierungsmerkmal, welches sich vor allem in einem andersartigen Nebenwirkungsspektrum widerspiegelt, wobei besonders die Mundtrockenheit als Nebenwirkung von Anticholinergika zu nennen ist.[...]

## Bewertung:

Gemäß § 35 Absatz 1 Satz 7 SGB V gilt ein Wirkstoff als neuartig, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Der erste Wirkstoff dieser Festbetragsgruppe ist bereits patentfrei, so dass die gesetzliche Definition der Neuartigkeit nicht erfüllt ist.

Davon unbenommen wird der Wirkstoff Mirabegron gemäß Fachinformation zum Arzneimittel Betmiga, Abschnitt 5.1 (Stand 9/2017) der pharmakotherapeutischen Gruppe „Urologische Spasmolytika“ zugeordnet. Mirabegron ist wie allen anderen Wirkstoffen der vorliegenden Festbetragsgruppe der ATC-Code G04BD auf der 4. Ebene (Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz) zugewiesen. Gemäß 4. Kapitel § 19 Absatz 2 VerfO wird der ATC-Code der WHO nach Maßgabe des § 73 Absatz 8 Satz 5 SGB V als Aufgreifkriterium für die Feststellung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen herangezogen. Bei der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 3 erweisen sich alle einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase. Die Festbetragsgruppe entspricht in ihrer Gruppenbezeichnung „Urologische Spasmolytika“ der Bezeichnung der pharmakotherapeutischen Gruppe gemäß Fachinformation.

Die Funktion der Harnblase unterliegt der musklotropen Steuerung über das vegetative Nervensystem. Die Stimulation des Parasympathikus führt über die Aktivierung von cholinergen Muskarinrezeptoren zu einer Kontraktion der glatten Harnblasenmuskulatur (Detrusor), umgekehrt bewirken parasymphatholytisch wirkende Anticholinergika die Relaxation des Detrusors. Die Stimulation des Sympathikus über adrenerge  $\beta$ -Rezeptoren führt ebenfalls zu einer Relaxation des Detrusors. In beiden Fällen kommt es folglich zur Entspannung der Harnblasenmuskulatur und damit einhergehend zu einer Verbesserung der Harnspeicherfunktion sowie einer verringerten Häufigkeit von Blasenkontraktionen. Insofern sind alle in die vorliegende

Festbetragsgruppe einbezogene Wirkstoffe den „Urologischen Spasmolytika“ zugeordnet, auch wenn sie ihre vergleichbare Wirkung über unterschiedliche Rezeptoren hervorrufen.

Zutreffend ist, dass die Anticholinergika ein anderes Spektrum an Gegenanzeigen aufweisen als der Wirkstoff Mirabegron, dies steht der Festbetragsgruppenbildung zur Zusammenfassung der Urologischen Spasmolytika jedoch nicht entgegen (siehe Bewertung zu Einwand 3).

### 3. Einwand:

#### Einschränkung von Therapiemöglichkeiten und medizinisch notwendiger Verordnungsalternativen

##### **Astellas**

[...] Mirabegron unterscheidet sich durch ein neu- und einzigartiges Wirkprinzip von den Anticholinergika. Es stellt somit eine einzigartige Behandlungsalternative dar. Das gilt insbesondere für Patienten, die auf das Wirkprinzip der bisher vorhandenen Therapien nicht oder nicht befriedigend ansprechen, bei denen intolerable Nebenwirkungen auftreten oder die aus anderen Gründen kein Anticholinergikum verordnet erhalten dürfen. Mirabegron schließt daher eine Versorgungslücke in der medikamentösen Therapie der überaktiven Blase für Patienten, die mit Anticholinergika nicht erfolgreich therapiert werden können. Es ist somit eine medizinisch notwendige Verordnungsalternative. Ihr Fehlen würde die Therapiemöglichkeiten in klinisch hoch relevantem Ausmaß einschränken. Eine Eingruppierung in einen Festbetrag mit ausschließlich anticholinerg wirksamen Substanzen widerspricht somit ganz offensichtlich § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V, der vorgibt, dass die gebildeten Gruppen gewährleisten müssen, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen müssen.

Vor der Entwicklung von Mirabegron standen für Patienten, die mit Anticholinergika nicht oder nicht erfolgreich behandelt werden können, nur noch die invasiven Verfahren der Botulinumtoxin A - Injektion, der sakralen Neuromodulation und auf letzter Stufe die Blasenaugmentation, der Harnblasenersatz oder die Harnableitung zur Verfügung. Diese schwierigen und auch kostenintensiven invasiven Eingriffe blieben verständlicherweise auf schwere Fälle beschränkt. Ein Großteil solcher Patienten blieb bzw. bleibt schlichtweg unversorgt:

- a) Die Anwendung von Botulinumtoxin A ist laut Fachinformation auch nur zur Behandlung der „Idiopathischen überaktiven Blase“ mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, sprich als Zweitlinien-Therapeutikum, anzuwenden (Allergan, 01/2017). Auch die Leitlinien der Fachgesellschaften empfehlen eine Injektion mit Botulinumtoxin A nur bei refraktärer ÜAB (DGG, 2016, Burkhard et al., 2017) als auch als Reserverfahren bei geriatrischen Patienten (DGG, 2016). Nitti et al. zeigten in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Botulinumtoxin A im Vergleich zu Placebo, dass der Restharn unter Botulinumtoxin A statistisch signifikant anstieg und bei 6,1% der Patienten in einer Katheterisierung mündete. Letzteres war bei keinem der Placebo-behandelten Patienten notwendig (Nitti et al., 2013). Die EAU empfiehlt daher auch, dass Patienten vor der Therapie mit Botulinumtoxin A vor einer begrenzten Ansprechdauer, dem Risiko von Harnwegsinfekten und der möglichen Notwendigkeit einer Selbstkatherisierung gewarnt werden sollen und sichergestellt werden soll, dass die Patienten überhaupt eine Selbstkatherisierung durchführen können (Burkhard et al., 2017). Damit stellt die Botulinumtoxin A - Injektion keine Verordnungsalternative gegenüber Mirabegron dar. Mirabegron eröffnet nun eine Möglichkeit der Pharmakotherapie für diese Patienten, die gemäß § 31 SGB V einen Behandlungsanspruch auf das insoweit alternative Mirabegron haben.

b) Dabei handelt es sich insbesondere auch um Patienten, die auf Grund einer anderen Erkrankung bereits Anticholinergika einnehmen und daher nicht noch zusätzlich einer „anticholinergen Last“ ausgesetzt werden dürfen. Die additive Wirkung bei der Gabe mehrerer Anticholinergika könnte hier zu einer Potenzierung der Nebenwirkungen führen (Collamati et al., 2016). Laut Statistischen Bundesamt (2011) leben 9.495.771 Frauen und 7.022.289 Männer  $\geq 65$  Jahre in Deutschland. Die ÜAB- Prävalenz  $\geq 60$  Jahre wurde im Dossier zu Mirabegron (Astellas, 2014) auf 18,3% bei Frauen und 19,1% bei Männern geschätzt. Nimmt man diese Werte als Grundlage, sind ca. 1.737.726 Frauen und 1.341.257 Männer in Deutschland von einer ÜAB betroffen. Der Anteil der Patienten ab 60 Jahren, die mindestens ein anticholinerg wirksames Medikament aufgrund einer anderen Erkrankung als ÜAB einnehmen, liegt verschiedenen Literaturstellen folgend zwischen 14% (Ancelin et al., 2006) und 48% (Fox et al., 2011). Daraus ergeben sich somit 430.000 bis 1.470.000 Patienten über 60 Jahre in Deutschland, die an einer ÜAB leiden und aufgrund einer anderen Erkrankung schon ein anticholinerg wirksames Medikament einnehmen. Da keine Studien hierzu vorliegen, ist die Zahl durch Schätzung auf Basis der Prävalenz der überaktiven Blase und Angaben zu Patienten, die mindestens ein Anticholinergikum einnehmen, zu ermitteln:

Tabelle 1 Anzahl der Patienten, die aufgrund einer anderen Erkrankung mit anticholinerg wirksamen Medikamenten behandelt werden und die gleichzeitig auch eine ÜAB haben

	Anzahl Frauen	Anzahl Männer	Gesamt
$\geq 65$ Jahre in Deutschl.	9.495.771	7.022.289	16.518.060
ÜAB-Prävalenz $\geq 60$ Jahre	18,3 %	19,1 %	
Zwischensumme	1.737.726	1.341.257	3.078.983
Anteil der Patienten mit anticholinergischer Last	243.282 bis	187.776 bis	431.058 bis
$\geq 60$ Jahre:	834.109	643.803	1.477.912
14% bis 48%			

c) Eine weitere Gruppe stellen Patienten dar, bei denen die Verordnung von Anticholinergika wegen anderer Erkrankungen, in deren Pathogenese cholinerge Mechanismen eine Rolle spielen, kontraindiziert ist. Hierunter fallen Demenzpatienten, denen Cholinesterase-Inhibitoren verordnet werden, da Anticholinergika deren Wirkung aufheben würden. Außerdem sind Anticholinergika kontraindiziert für Patienten mit einem Engwinkelglaukom. Patienten mit gastrischer Retention und Patienten mit einem Risiko für Harnverhalt dürfen ebenfalls nicht mit Anticholinergika behandelt werden. Zuletzt sind Patienten zu nennen, die an Myasthenia gravis (einer neurologischen Erkrankung) leiden. Auch für diese sind Anticholinergika kontraindiziert. Die Größe der Patientengruppe, die wegen solcher anderen Erkrankungen nicht mit Anticholinergika therapiert werden kann, ist nur schwer zu beziffern. In Europa liegt die Prävalenz für das Engwinkelglaukom bei 0,42% (Tham et al., 2014). Auf eine ÜAB-Population in Deutschland von 7.421.997 (IQWiG, 2014) Patienten übertragen, ergeben sich somit 31.172 ÜAB-Patienten, bei denen gleichzeitig noch ein Engwinkelglaukom diagnostiziert ist. Die Prävalenz für Myasthenia gravis liegt bei 20,4/100.000 Einwohner (Phillips, 2003). Somit ergeben sich – wieder auf 7.421.997 ÜAB-Patienten bezogen – 1.514 Patienten, die gleichzeitig an Myasthenia gravis leiden. In Deutschland leben gegenwärtig fast 1,6 Millionen Demenzkranke. Da die Demenzerkrankung eher eine Erkrankung im Alter ist und ab dem 60sten Lebensjahr beginnend stetig ansteigt, werden für die Berechnungen hier die Prävalenzangaben der ÜAB aus Tabelle 1 angenommen (18,3% Frauen  $\geq 60$  Jahre und 19,2% Männer  $\geq 60$  Jahre). Dabei ist jedoch

zu berücksichtigen, dass mehr Frauen > 60 Jahre an Demenz erkranken als Männer (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2016). So wird dann im Mittel eine Prävalenz für Demenzpatienten mit gleichzeitiger ÜAB von 18,5% herangezogen. Somit sind ca. 296.000 Demenzkranke auch gleichzeitig ÜAB-Patienten.

Insgesamt ergeben sich somit ca. 329.000 Patienten, die eine ÜAB vorliegen haben, aber nicht mit Anticholinergika behandelt werden können oder dürfen, da sie eine Kontraindikation aufgrund einer anderen Erkrankung vorweisen.

- d) Somit kann dann insgesamt also von einer Gruppe von ca. 760.000 bis 1.800.000 Patienten mit überaktiver Blase ausgegangen werden, die *a priori* für eine Therapie mit Anticholinergika nicht geeignet sind. Für diese Patienten kann Mirabegron eine Versorgungslücke schließen und die invasiveren Therapieoptionen vermeiden. Dazu sind dann die Patienten, die auf Anticholinergika nicht hinreichend ansprechen oder intolerable Nebenwirkungen entwickeln, zu addieren. Eine Hochrechnung auf die Zielpopulation von ca. 7,5 Mio. Patienten ergibt mehrere Millionen potentiell Betroffene, die beim Fehlen der Verordnungsalternative Mirabegron nicht adäquat und damit nicht gesetzeskonform versorgt werden könnten.

Im Anschluss an die mündliche Anhörung hat der Stellungnehmer aufgrund von Nachfragen in der Anhörung folgende Literatur zu der Frage der Einschränkung kognitiver Funktionen und einer Erhöhung des Demenzrisikos aufgrund der Gabe von anticholinerg wirkenden Arzneimitteln ("anticholinerge Last") sowie der Frage, ob die additive Gabe von Mirabegron im Rahmen einer Polypharmazie dieses Demenzrisiko erhöhe, übermittelt:

- Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol, 2013 Jul; 69(7):1485-96. doi: 10.1007/s00228-013-1499-3. Epub 2013 Mar 26.
- Mayer T, Kopitz J, Plaschke K et al. Limitations of the Anticholinergic Activity Assay and Assay-Based Anticholinergic Drug Scales. Am J Geriatr Psychiatry, 2016 Dec;24(12):1182-1188. doi: 10.1016/j.jagp.2016.07.024. Epub 2016 Aug 4.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern Med 2015 Mar;175(3):401-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
- Ivchenko A, Bödeker RH, Neumeister C, Wiedemann A. Anticholinergic burden and comorbidities in patients attending treatment with trospium chloride for overactive bladder in a real-life setting: results of a prospective non-interventional study. BMC Urol 2018 Sep 14;18(1):80. doi: 10.1186/s12894-018-0394-8.
- Nishtala PS, Salahudeen MS. Cognitive adverse effects and brain deterioration associated with use of anticholinergic activity medicines in older adults. Evid Based Med 2016 Dec;21(6):235. doi: 10.1136/ebmed-2016-110555. Epub 2016 Nov 4.
- Chu FM, Dmochowski R. Pathophysiology of overactive bladder. Am J Med 2006 Mar;119(3 Suppl 1):3-8.
- Richardson K, Fox C, Maidment I et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. BMJ 2018 Apr 25;361:k1315. doi: 10.1136/bmj.k1315.

Der Stellungnehmer kommt zu folgendem Ergebnis:

- Epidemiologische Studien lassen einen Zusammenhang zwischen der Gabe von anticholinerg wirkenden Substanzen und einem erhöhten Risiko, eine Demenz vom Typ Alzheimer zu entwickeln, sehr wahrscheinlich erscheinen.
- Spezielle Untersuchungen zum Thema Mirabegron und Demenzrisiko gibt es nicht und wären aufgrund pathophysiologischer Überlegungen wenig plausibel.

- Aufgrund seines völlig anderen Wirkmechanismus ist eine Erhöhung des Demenzrisikos durch Mirabegron nicht anzunehmen. Insofern gibt es auch keinen Grund zu der Annahme, dass dies im Rahmen einer Polypharmazie der Fall sein könnte.

### **Bewertung:**

Aus den für die Anticholinergika geltenden Gegenanzeigen ergibt sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten auf genereller Ebene. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt für keinen der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe den Rückschluss, dass ausschließlich mit diesem Wirkstoff besondere Patientenkollektive zu erschließen sind.

Aus den in den Fachinformationen angegebenen Kontraindikationen für die Anticholinergika ist keine zwangsläufige Assoziation mit dem Anwendungsgebiet „überaktive Blase“ ableitbar. Es handelt sich folglich nicht um von vorneherein abgrenzbare Patientengruppen innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebietes, bei denen es zu erwartbaren Therapieeinschränkungen kommen könnte.

Ist hingegen aufgrund von Komorbiditäten nachweislich eine interindividuelle Therapieanpassung erforderlich und kommt hierfür aufgrund seiner nachweislichen Alternativlosigkeit im Einzelfall nur ein konkretes Arzneimittel in Betracht – obgleich auf genereller Beurteilungsebene kein Alleinstellungsmerkmal feststellbar ist – greift die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Dasselbe gilt auch für das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen aufgrund der Einnahme weiterer Arzneimittel. Es obliegt der/dem behandelnden Ärztin/Arzt, im jeweiligen Einzelfall eine individuelle Prüfung vorzunehmen und ein für die/den jeweilige/n Patientin/Patienten geeignetes Arzneimittel zu verordnen.

Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Hinsichtlich des möglichen Auftretens kognitiver Beeinträchtigungen steht mit Trosipiumchlorid, wie vom Stellungnehmer selbst eingeräumt wird (vgl. Einwand 4), eine Alternative zum Festbetrag zur Verfügung.

Demzufolge führen auch insbesondere die aufgezeigten Komorbiditäten und in diesem Zusammenhang für die Anticholinergika in der Fachinformation ausgewiesenen Kontraindikationen nicht regelhaft zu einer Einschränkung der Therapiemöglichkeiten. Die neben Mirabegron – auch außerhalb der Festbetragsgruppe – bestehenden Therapiealternativen zur Behandlung der überaktiven Blase sind in der jeweiligen Therapiesituation unter Berücksichtigung potentieller Neben- und Wechselwirkung abzuwägen.

Aus den im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegten Unterlagen ergibt sich keine andere Bewertung. Wenn überhaupt wurden in einigen der Publikationen nur wenige der Wirkstoffe der vorliegenden Festbetragsgruppe berücksichtigt, da sich die Untersuchungen nicht auf urologische Spasmolytika beschränken. Zu beachten sind darüber hinaus mögliche Verzerrungsaspekte bereits aufgrund des Studiendesigns, da es sich bei den Studien nicht um randomisiert-kontrollierte Studien handelt, sondern um nicht-interventionelle Studien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. Mögliche Verzerrungen ergeben sich auch durch Schwächen in der Erfassung/ Dokumentation der Diagnose Demenz wie bei Richardson K, Fox C, Maidment I et al., 2018. Auch fehlen einheitliche Kriterien für die Bestimmung der anticholinergen Last.

Nishtala, Salahudeen führen in der Publikation aus, dass die Häufigkeit anticholinergischer Nebenwirkungen mit Alter, Polypharmazie, Komorbiditäten, vorbestehenden kognitiven Einschränkungen, cholinergischer neuronaler Degeneration und Veränderungen in pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Eigenschaften zunehme.

Insofern ist das Auftreten anticholinergischer Nebenwirkungen von mehreren Faktoren abhängig und erfordert eine individuelle Einschätzung.

Zusammenfassend wird nicht in Frage gestellt, dass die Beeinflussung des zentralen Nervensystems, die unter anderem zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann, eine unerwünschte Wirkung von Anticholinergika darstellt, die unter Umständen zur Folge hat, dass die Anwendung bestimmter oder weiterer anticholinergischer wirkender Arzneimittel für die Behandlung ungeeignet ist. Wie bereits ausgeführt, kann nach individueller Einschätzung der nahezu nicht liquorgängige Wirkstoff Trospiumchlorid eine Therapiealternative sein. Auch kann es sinnvoll sein, bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer anticholinergischer wirkender Arzneimittel die Therapie insgesamt zu überprüfen und ggf. eine Umstellung bei den weiteren eingesetzten Wirkstoffen vorzunehmen. Mit Blick auf die im jeweiligen Einzelfall erforderliche individuelle Prüfung lässt sich auf genereller Ebene jedoch kein Alleinstellungsmerkmal begründen, das es rechtfertigt, Mirabegron nicht in die Festbetragsgruppenbildung einzubeziehen. Bei nachgewiesener Alternativlosigkeit greift, wie bereits dargestellt, im Einzelfall die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein, wenn nur ein konkretes Arzneimittel in Betracht kommt (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

#### **4. Einwand:**

##### Therapeutische Verbesserung

##### **Astellas**

[...] Der Nachweis der therapeutischen Verbesserung gemäß Kap. 4 § 27 VerfO G-BA ist bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Mirabegron erfolgt. In den Tragenden Gründen zum Beschluss stellt der G-BA selbst eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Nebenwirkung ‚Mundtrockenheit‘ fest, nachdem die vorliegenden klinischen Studien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin und auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse bewertet wurden (Astellas, 2014, IQWiG, 2014, G-BA, 2014a).

Zwar wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Mirabegron nur mit einem Wirkstoff (Tolterodin) der Festbetragsgruppe verglichen, doch handelt es sich bei der Mundtrockenheit anerkanntermaßen um eine typische Nebenwirkung aller anticholinergischer wirksamer Substanzen, die zur Behandlung der überaktiven Blase eingesetzt werden (siehe Tabelle 2). Ein Gruppeneffekt steht somit außer Frage. Da es sich bei allen anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe um sogenannte Anticholinergika handelt, ist der Nachweis der therapeutischen Verbesserung von Mirabegron gegenüber allen anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe erbracht und wurde bereits in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom G-BA anerkannt.

Unabhängig hiervon ist der Nachweis der therapeutischen Verbesserung vorliegend bereits dadurch erbracht, dass er sich aus den jeweiligen Fachinformationen ergibt: Während die Fachinformation von Betmiga™ Mundtrockenheit nicht als typische Nebenwirkung listet (Astellas, 09/2017), ist sie laut Fachinformationen der in der Festbetragsgruppe zusammengefassten Anticholinergika eine sehr häufige Nebenwirkung (≥10%):

Tabelle 2 Häufigkeit der Mundtrockenheit bei den Anticholinergika und Betmiga

Wirkstoff	Mundtrockenheit als Nebenwirkung unter 4.8 gelistet	Quelle: Fachinformation
Darifenacin	Sehr häufig $\geq 1/10$	Emselex <sup>®</sup> 15 mg Retardtabletten (Merus Labs, 01/2014)
Fesoterodin	Sehr häufig $\geq 1/10$	TOVIAZ <sup>®</sup> (Pfizer, 09/2017)
Mirabegron	./.	Betmiga <sup>™</sup> 50 mg Retardtabletten (Astellas, 09/2017)
Propiverin	Sehr häufig $\geq 1/10$	Propiverin-Uropharm <sup>®</sup> 15 mg Filmtabletten (Uropharm, 01/2015)
Solifenacin	Sehr häufig $\geq 1/10$	Vesikur <sup>®</sup> 5 mg/10 mg Filmtabletten (Astellas, 11/2013)
Tolterodin	Sehr häufig $\geq 1/10$	Tolterodin Pfizer retard 2 mg/- 4 mg Hartkapseln (Pfizer, 06/2016)
Trospiumchlorid	Sehr häufig $\geq 1/10$	Spasmex <sup>®</sup> 45 mg Filmtabletten (Pfleger, 07/2017)

Auch wenn dieser durch einen Fachinformationsvergleich erbrachte Beleg nach § 35 Abs. 1b Satz 4 SGB V zum Nachweis der therapeutischen Verbesserung bereits ausreicht, führen wir im Folgenden zur Therapierelevanz der Nebenwirkung Mundtrockenheit, zur frühen Nutzenbewertung von Mirabegron und neueren Studien, die zum damaligen Zeitpunkt noch nicht vorlagen, näher aus.

- a) Mirabegron weist ein vollkommen anderes Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu den Anticholinergika der Festbetragsgruppe ‚Urologische Spasmolytika‘ auf. Unter den möglichen Nebenwirkungen einer anticholinergen Therapie nimmt die Mundtrockenheit eine herausragende und therapierelevante Stellung ein (Rai et al., 2012). In Leitlinien wird sie durchgehend als „das“ Kriterium für die Beurteilung der Verträglichkeit hervorgehoben (Gormley et al., 2015, Burkhard et al., 2017). *„Anticholinergic treatment has well recognised side effects, such as dry mouth. These side effects are not uncommon and may lead to failure of treatment due to people stopping the use of the drugs.“* (Rai et al., 2012). Die Mundtrockenheit ist ein patientenrelevantes Ereignis und wird als wesentliche Ursache für Therapieabbrüche (Rai et al., 2012) und niedrige Adhärenz (Madhuvrata et al., 2012) angesehen. In mehreren Studien wurde ein erhöhter Therapieabbruch aufgrund von Mundtrockenheit verzeichnet (Madhuvrata et al., 2012). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft

für Geriatrie (DGG) schreibt demzufolge: „Als therapielimitierend bei geriatrischen Patienten hat sich die objektiv harmlose, jedoch subjektiv belastende Mundtrockenheit erwiesen.“ (DGG, 2016).

Dies konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden. Bei der Therapie mit Mirabegron tritt gegenüber Tolterodin, einem Anticholinergikum, die Nebenwirkung „Mundtrockenheit“ signifikant seltener auf, hierfür wurde in dem Nutzendossier zu Mirabegron die Odds Ratio ermittelt (Tabelle 3, Astellas, 2014). In der Phase II-Studie DRAGON (Chapple et al., 2013a) lag das Odds Ratio Mirabegron vs. Tolterodin nach 12 Wochen Behandlung bei 0,49 (p=n.s.), bei der Zulassungsstudie SCORPIO (Khullar et al., 2013) bei 0,26 (p<0,001), der Studie 048 (Yamaguchi et al., 2014) bei 0,16 (p<0,001), in der Studie 090 (Kuo et al., 2015) lag das Odds Ratio bei 0,58 (p=n.s.) und in der TAURUS-Studie (Chapple et al., 2013b) bei 0,26 (p<0,001). Die TAURUS-Studie war auf 52 Wochen angelegt. Nach dieser Langzeittherapie zeigte sich ein Odds Ratio von 0,31 (p<0,001) zugunsten von Mirabegron.

Tabelle 3 Häufigkeit von „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem Mirabegron bzw. Tolterodin oder Placebo

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)			Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)			Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	3 (1,8)	3 (1,8)	3 (3,5)	1,00 [0,20-5,03] 1,000	0,49 [0,10-2,50] 0,394
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	13 (2,6)	14 (2,8)	50 (10,1)	1,08 [0,50-2,32] 0,841	0,26 [0,14-0,48] <0,001
178-CL-048	380	379	378	11 (2,9)	10 (2,6)	55 (14,6)	0,91 [0,38-2,17] 0,830	0,16 [0,08-0,32] <0,001
178-CL-090	368	369	372	18 (4,9)	18 (4,9)	30 (8,1)	1,00 [0,51-1,95] 0,993	0,58 [0,32-1,07] 0,081
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	16 (2,0)	58 (7,1)	-	0,26 [0,15-0,46] <0,001



52 Wochen Ergebnisse								
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)			Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)			Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	23 (2,8)	70 (8,6)	-	0,31 [0,19-0,50] <0,001

Demgemäß erkannte auch der G-BA eine statistisch signifikante und auch das statistische Relevanzkriterium erfüllende Überlegenheit von Mirabegron im Vergleich zum Anticholinergikum Tolterodin beim unerwünschten Ereignis „Mundtrockenheit“ (gemessen wurde die relative Häufigkeit der Patienten, die unter dieser Nebenwirkung leiden) an (G-BA, 2014b).

Darüber hinaus gibt es seit dem Beschluss der Frühen Nutzenbewertung zu Mirabegron weitere Studien, die zeigen, dass Mundtrockenheit unter Mirabegron seltener auftritt.

In einer japanischen prospektiven Kohortenstudie mit 117 Patienten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirabegron mit einer Gruppe von Anticholinergika (Fesoterodin 4 mg, Solifenacin 5 mg, Imidafenacin 0,2 mg) verglichen. Zu beiden Analysezeitpunkten hatte die Mirabegron-Gruppe im Vergleich zu der Anticholinergika-Gruppe statistisch signifikant weniger Mundtrockenheit (Woche 4:  $p=0,00048$ , Woche 8:  $p=0,0081$ ) (Kobayashi et al., 2016).

Staskin et al. (2017) zeigten in der PREFER-Studie, einer zwei-Perioden, 8-Wochen Crossover, doppelblinden, Phase IV-Studie mit Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin, dass unter Mirabegron mehr Patienten keine Mundtrockenheit hatten als unter Tolterodin (56,5% vs. 44,5%) und diese dann auch weniger störend empfanden. 13,9% der Tolterodin-Gruppe empfanden die Mundtrockenheit stark störend, wohingegen nur 5,4% der Mirabegron-Gruppe die Mundtrockenheit stark störend empfanden (Staskin et al., 2017). Der Medication Tolerability Wert des ÜAB Treatment Satisfaction Fragebogens war für Mirabegron signifikant größer als für Tolterodin (86,29 vs. 83,4,  $p=0,004$ ), was eine bessere Verträglichkeit bedeutet. Denn die Skala der Medication Tolerability misst, wie stark die sechs anticholinergen Nebenwirkungen – Obstipation, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und verschwommenes Sehen – als störend empfunden werden auf einer Skala von 1 (stört sehr stark) bis 6 (habe keine Nebenwirkungen). Signifikant weniger anticholinerge Nebenwirkungen waren unter Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin beobachtet (20,4% vs. 27,4%,  $p=0,042$ ), und insbesondere weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Obstipation, Mundtrockenheit und Übelkeit (14,7% vs. 22,5%,  $p=0,015$ ) (Staskin et al., 2017).

Eine systematische Literaturrecherche und einer danach ausgeführten Bayesian mixed treatment comparison Meta-Analyse mit 44 RCTs untermauern die Ergebnisse aus den Einzelstudien. Unter Mirabegron 50 mg hatten signifikant weniger Patienten Mundtrockenheit als unter allen Anticholinergika. Das Odds Ratio für Placebo gegenüber Mirabegron war dabei 1,344 und für die Anticholinergika gegenüber Mirabegron gab es eine Spanne von 4,213 für Solifenacin 5 mg bis zu 40,702 für Oxybutynin IR 15 mg. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass dieses Ergebnis von großer Bedeutung ist, da Mundtrockenheit

eine häufige Ursache für Therapieabbrüche ist (Maman et al., 2014). Ebenfalls steigt bei den meisten Anticholinergika das Risiko für Obstipation, bei Mirabegron hingegen nicht. Auch diese Untersuchung unterstreicht die bessere Verträglichkeit von Mirabegron (Maman et al., 2014). Auch Wu et al. kommen in einer Meta-Analyse mit 6 RCTs zu dem Schluss, dass Mirabegron signifikant weniger Nebenwirkungen hat als Tolterodin (OR 0,9;  $p=0,04$ ) (Wu et al., 2014).

Neuere Studien wie die SYMPHONY, BESIDE und SYNERGY zeigen, dass auch eine Kombination von Mirabegron mit Solifenacin, einem Vertreter der Anticholinergika, wirksam und verträglich ist (Abrams et al., 2015, Drake et al., 2016, Herschorn et al., 2017). Der Hintergrund einer Kombination dieser beiden Substanzen ist, dass sie zwei verschiedenen Wirkstoffklassen angehören. Die Kombination zweier Anticholinergika würde zu erhöhter anticholinergischer Last führen und in einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen resultieren. Die Studien zeigen allesamt, dass eine Kombination von Solifenacin mit Mirabegron zu keiner Erhöhung der Mundtrockenheit gegenüber der Monotherapie mit Solifenacin führt, was wiederum zeigt, dass dies keine typische Nebenwirkung von Mirabegron ist.

In der randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv-kontrollierten, Dosisfindungs-Phase II-Studie SYMPHONY konnte eine signifikant bessere Wirksamkeit der Kombinationen aus Mirabegron (25 mg/50 mg) und Solifenacin (5 mg/10mg) gegenüber Solifenacin 5 mg in den Endpunkten mittleres Entleerungsvolumen, Anzahl der Miktionen/24 Stunden sowie Anzahl der Drangepisoden/24 Stunden gezeigt werden (Abrams et al., 2015). Im Vergleich zu Solifenacin 10 mg litten bei der Kombination weniger Patienten an Mundtrockenheit (Solifenacin 10 mg: 29,5% vs. je nach Kombination: 8,7%-19,8%). Dies ist wiederum ein Hinweis auf den Vorteil von Mirabegron durch ein Fehlen der additiven Mundtrockenheit.

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase IIIb-Studie BESIDE zeigte sich, dass unter der Kombination Solifenacin 5 mg plus Mirabegron 50 mg sowohl die Inkontinenzepisoden/24 Stunden als auch die Anzahl der Miktionen/24 Stunden statistisch signifikant stärker reduziert werden als unter Solifenacin 5 mg oder Solifenacin 10 mg (Drake et al., 2016). In Hinblick auf die Verträglichkeit zeigte die Kombination ein ähnliches Nebenwirkungsprofil, wie die Monotherapie Solifenacin 5 mg. Insbesondere die Mundtrockenheit ist hier wieder hervorzuheben. In der Kombination berichteten 5,9% der Patienten von Mundtrockenheit, ähnlich der Solifenacin 5 mg-Gruppe (5,6%), hingegen berichteten 9,5% der Patienten unter Solifenacin 10 mg Mundtrockenheit.

Die multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv- und placebo-kontrollierte, doppelblinde 12-wöchige Phase-III-Studie SYNERGY kam zu dem Schluss, dass die Effektgröße der Kombination vs. Placebo im Allgemeinen ähnlich ist zu der Summe der Effektgrößen der Monotherapiegruppen vs. Placebo. In der Wirksamkeit addieren sich also die Kombinationseffekte. Die Verträglichkeit bleibt jedoch ähnlich gut wie bei den Monotherapien (Herschorn et al., 2017).

Darüber hinaus unterstreichen zwei weitere Kombinationsstudien die gute Verträglichkeit von Mirabegron ohne einen additiven Effekt bei den Nebenwirkungen.

Eine japanische multizentrische, offene, Phase-IV Studie MILAI, bei der vier verschiedene Kombinationsarme (Solifenacin 5 bzw. 10 mg mit Mirabegron 25 bzw. 50 Mirabegron) verglichen wurden, zeigte, dass eine Kombination von Mirabegron mit Solifenacin statistisch signifikant die ÜAB-Symptome verbessert und dabei gut verträglich ist. Die Wirkstoff-bezogenen therapiebedingten Nebenwirkungen waren ähnlich denen in den japanischen Zulassungsstudien (Yamaguchi et al., 2015).

Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Kombinationsstudie bei älteren Patienten >65 Jahre aus Russland zeigte ebenfalls, dass die Inkontinenzepisoden sowie die Miktionen/24 Stunden unter der Kombination mit Solifenacin 10 mg und Mirabegron 50 mg innerhalb von drei Monaten statistisch signifikant stärker reduziert werden als unter den jeweiligen Monotherapien ( $p\leq 0,05$ ). Dabei wurden die Nebenwirkungen nicht erhöht (Kosilov et al.,

2015). Dies ist wieder ein Hinweis auf den Vorteil von Mirabegron durch ein Fehlen der additiven Nebenwirkungen, insbesondere Mundtrockenheit.

Diese Studien zeigen, dass auch eine Kombination von Solifenacin 5 mg, einem Anticholinergikum, mit Mirabegron 50 mg sinnvoll sein kann. Dabei wird die Wirksamkeit verbessert und die Verträglichkeit gleichbleibend gut gehalten, ähnlich der Monotherapie mit Solifenacin 5 mg. Diese Daten stützen auch die gute Verträglichkeit von Mirabegron 50 mg, da es in der Kombination mit Solifenacin 5 mg nicht zu einer Erhöhung der Nebenwirkungen kam. Die Daten stützen weiterhin die Aussage, dass Mirabegron ein Wirkstoff einer anderen Wirkstoffklasse ist, der nicht in die Gruppe der ‚Urologischen Spasmolytika‘ aufgrund seiner Vermeidung von relevanten Nebenwirkungen, insbesondere der Mundtrockenheit, eingruppiert werden kann

- b) Die Vermeidung der Nebenwirkung Mundtrockenheit ist in zweierlei Hinsicht relevant. Zum einen tritt das unerwünschte Ereignis in relevantem Maße seltener bei Mirabegron auf als bei den Vergleichstherapien und entlastet damit den Patienten. Zum anderen handelt es sich um die Vermeidung einer relevanten Nebenwirkung, da Mundtrockenheit die Nebenwirkung ist, die am häufigsten zu Therapieabbrüchen bei der ÜAB-Behandlung führt (Athanasopoulos and Giannitsas, 2011).

Bei den zur Therapie der überaktiven Blase bisher zur Verfügung stehenden Anticholinergika ist die Mundtrockenheit die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (Rai et al., 2012). Es handelt sich dabei nicht nur um eine bloße Unannehmlichkeit. Der Leidensdruck, der mit der Mundtrockenheit verbunden ist, führt in vielen Fällen zu einem Abbruch der Therapie (Benner et al., 2010, Madhuvrata et al., 2012, Diokno et al., 2002). Da Mirabegron (wie vorstehend aufgezeigt) signifikant seltener das unerwünschte Ereignis Mundtrockenheit hervorruft, ist auch davon auszugehen, dass im Versorgungsalltag Therapieabbrüche unter Mirabegron seltener sind als unter Anticholinergika. Da die Persistenz und Adhärenz bei der ÜAB-Therapie mit Anticholinergika unter allen Therapien von chronischen Erkrankungen die niedrigste ist und nach Therapiebeginn rapide abnimmt (Yeaw et al., 2009, Sexton et al., 2011, Chapple et al., 2017), ist dies von großer klinischer Relevanz.

Auch im Stellungnahmeverfahren nach § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V wurde mehrfach auf die Bedeutung der Mundtrockenheit für die Compliance (Adhärenz und Persistenz) der Patienten hingewiesen (Dr. Angermund; Prof. Dr. Hampel; Prof. Dr. Jünemann in G-BA, 2014c). Dort führte der Sachverständige Prof. Dr. Jünemann aus:

*„Das heißt also, Mundtrockenheit ist im Grunde genommen der zentrale Punkt für den Erfolg einer Therapie, weil er bei den Anticholinergika, die heute eingesetzt werden, häufig dazu führt, dass die Therapie seitens der Patienten beendet wird.“* (G-BA, 2014c)

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit fast 22.000 Patienten in Großbritannien zeigte sich, dass mit Mirabegron die 12-Monats-Persistenz statistisch signifikant besser ist als unter Tolterodin (38% vs. 20%,  $p < 0,0001$ ) und allen anderen Anticholinergika (38% vs. 8,3%-25%, je  $p < 0,0001$ , bzw. Mirabegron vs. Oxybutynin IR  $p = 0,002$ ) (Chapple et al., 2017). Dabei ist schon frühzeitig bei der Kaplan-Meier-Kurve eine Differenz zwischen Mirabegron und den Anticholinergika zu erkennen. Chapple et al. führen das auf den Unterschied in der Verträglichkeit und vor allem auf die Mundtrockenheit zurück: *„It is conceivable that the initial separation of the Kaplan-Meier curves (Fig. 2) is attributable to differences between mirabegron and antimuscarinics in the occurrence of bothersome anticholinergic side effects, notably dry mouth. The time to onset of adverse events with antimuscarinics is approximately 1 wk and fits with this early difference between groups.“* (Chapple et al., 2017).

Durch Mirabegron als Therapiealternative kann die Versorgung der ÜAB-Patienten somit verbessert werden, die einschränkende Nebenwirkung Mundtrockenheit spiegelt sich in der Therapiepersistenz direkt wieder. Damit ist für Mirabegron ein therapierelevanter hö-

herer Nutzen aufgrund der Verringerung der Mundtrockenheit im Vergleich zu den Anticholinergika der Festbetragsgruppe ‚Urologische Spasmolytika‘ belegt. Es ist somit aus der Festbetragsgruppe auszunehmen.

- c) Kognitive Beeinträchtigungen stellen insbesondere bei geriatrischen Patienten eine zusätzlich relevante Nebenwirkung der Anticholinergika dar (DGG, 2016)

Daher kommt man auch in der PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen zu dem Schluss, dass fast alle Anticholinergika (ausgenommen Trospiumchlorid) für die Behandlung von älteren Patienten ungeeignet sind (Holt et al., 2010). Die Amerikanische Gesellschaft für Geriatrie kommt sogar zu dem Schluss, dass letztendlich alle Anticholinergika bei Vorliegen von Demenz, kognitiver Beeinträchtigung und Delirium vermieden werden sollten (By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, 2015).

Das Thema anticholinerge Last sollte stets bei der Behandlung der Patienten mit einer ÜAB beachtet werden. Eine Studie an über 3.400 Patienten zeigte, dass Patienten mit einer hohen anticholinergen Last, ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko hatten an Demenz oder Alzheimer zu erkranken als Patienten mit einer geringeren anticholinergen Last (Gray et al., 2015).

Dies spiegelt sich auch in dem Nebenwirkungsprofil in der Fachinformation wieder. Während bei den Anticholinergika die Systemorganklasse gemäß MedDra Datenbank „Psychiatrische Erkrankungen“ aufgenommen ist, unter der dann Halluzinationen, Verwirrheitszustand, Delirium aufgelistet sind, ist diese Systemorganklasse in der Fachinformation von Mirabegron nicht aufgeführt (Astellas, 09/2017, Astellas, 11/2013, Pfizer, 06/2016).

Auch somit ergibt sich für Mirabegron auch ein therapierelevanter höherer Nutzen aufgrund der Verringerung der anticholinergen Last in Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zu den Anticholinergika der Festbetragsgruppe ‚Urologische Spasmolytika‘ und ist somit aus der Festbetragsgruppe auszunehmen.

- d) Darüber hinaus stellte eine Studie an 40 Frauen in etlichen urodynamischen Parametern weitere therapeutisch relevante Vorteile für Mirabegron 50 mg gegenüber Solifenacin 5 mg fest. So nahm die maximale Flussrate unter Mirabegron signifikant gegenüber Baseline zu ( $p=0,0273$ ), hingegen unter Solifenacin signifikant ab ( $p<0,0001$ ). Gleichzeitig nahm unter Solifenacin der Restharn signifikant zu ( $p=0,0139$ ), unter Mirabegron numerisch ab. Die beiden Parameter für den Detrusordruck  $P_{det\ open}$  und  $P_{det\ Q_{max}}$  sanken signifikant unter Solifenacin (je  $p<0,0001$ ) und nahmen hingegen unter Mirabegron numerisch zu (Vecchioli Scaldazza and Morosetti, 2016). Auch Kobayashi et al. zeigten in Ihrer Studie, dass unter Anticholinergika die Restharnbildung signifikant anstieg, während unter Mirabegron keine Restharnbildung beobachtet werden konnte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,0059$ ) (Kobayashi et al., 2016). Restharnbildung ist eine unerwünschte Wirkung die zu weiteren Erkrankungen und Komplikationen, wie Harnwegsinfekten, Blasensteinen bis hin zu Nierenversagen führen kann und daher vermieden werden sollte (May et al., 2009, Truzzi et al., 2008).

- e) **Fazit:** Mirabegron ist eine therapeutische Verbesserung gegenüber den in der Festbetragsgruppe der ‚Urologischen Spasmolytika‘ zusammengefassten Anticholinergika, weil es

- (1) die patientenrelevante Nebenwirkung der Mundtrockenheit verringert: dies ist sowohl durch die Fachinformationen als auch durch Studien auf dem Evidenzniveau I bewiesen und wurde vom G-BA bereits im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V anerkannt;

- (2) die Persistenz im Rahmen der Compliance verbessert
- (3) zu keiner kognitiven Beeinflussung durch eine Erhöhung der anticholinergen Last führt
- (4) in Studien bisher zu keiner Restharnbildung führt.

### Prof. Hampel

Die Einsetzbarkeit von Mirabegron bei Patienten mit Kontraindikationen für Antimuskarinika stellt für sich allein einen erheblichen Zusatznutzen des Präparates dar, welcher aber in den Zulassungsstudien, in denen als Vergleichspräparat naturgemäß ein Antimuskarinikum (Tolterodin) dienen musste (Mirabegron ist ein First-in-class-Produkt), nicht untersucht werden konnte, weil Patienten mit Antimuskarinika-Kontraindikationen wegen der Möglichkeit, in den Tolterodin-Arm randomisiert zu werden, nicht in die Studien aufgenommen werden durften.

Der GBA stellte den Mirabegron-Zusatznutzen der signifikant seltener auftretenden Nebenwirkung Mundtrockenheit mit dem Hinweis auf nicht signifikante Unterschiede in der **Studien-Abbrecherrate** in Frage. Zum einen ist die Studien-Abbrecherrate in Zulassungsstudien regelmäßig sehr gering, sodass aus statistischen Gründen Unterschiede in der Studien-Abbrecherrate nur bei extremer Gruppengröße oder extrem unterschiedlicher Verträglichkeit Signifikanz erlangen. Die intensive ärztliche Betreuung von Studienpatienten und überdurchschnittliche Zuwendung verhindern meist ein Aussteigen aus der Studie und erhöhen die Toleranz gegenüber Nebenwirkungen, welche im realen Leben oft einen Therapieabbruch zur Folge hätten. Zum anderen dauert die Behandlung der Überaktiven Blase aufgrund ihrer Symptom- und nicht Ursachenorientiertheit meist lebenslang, weshalb die Übertragung der Abbrecherraten im üblichen Studienintervall von 3 Monaten auf die Verhältnisse im realen Leben schlicht unzulässig ist. Drei Monate lang hält man mehr Nebenwirkungen aus als ein ganzes Leben lang (zumal die Medikamente außerhalb des Studiensettings für viele nicht deutsche Patienten unerschwinglich wären). Langzeitbeobachtungsstudien aus der Versorgungsforschung zeigen aber, dass die Einnahmetreue bei Patienten mit Überaktiver Blase unter Antimuskarinika-Therapie unabhängig vom verwendeten Antimuskarinikum schlecht ist und nach 2 Jahren Behandlung unter 10% liegt<sup>1</sup>. Da Mundtrockenheit generell die häufigste Antimuskarinika-Nebenwirkung ist und unerträgliche Nebenwirkungen eine wichtige Ursache für die über 90%ige Therapie-Abbruchrate darstellen, spiegeln die zitierten Abbruchraten für den Tolterodin-Arm aus den Mirabegron-Zulassungsstudien (0,5%) auf keinen Fall das wirkliche Leben wider, sondern sind durch das besondere Studiensetting (s.o.) verharmlost.

Dass sich die bessere Verträglichkeit von Mirabegron bei Äquieffektivität im Regelversorgungseinsatz eben doch in hochsignifikant verbesserte Therapietreue ummünzen lässt, der Zusatznutzen von Mirabegron also sehr wohl klinisch relevant ist, zeigt eine aktuelle Feldbeobachtungsstudie aus England, wo Mirabegron seit 2014 erfolgreich eingesetzt wird<sup>2</sup> [Fig.].

Ein weiterer Zusatznutzen von Mirabegron liegt im unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil, weshalb bei einer Kombination von Mirabegron mit einem Antimuskarinikum – etwa bei unzureichender Wirkung eines Einzelpräparates – eine **synergistische Wirksamkeitssteigerung ohne Potenzierung gemeinsamer Nebenwirkungen** zu erwarten sind. Neben inakzeptablen Nebenwirkungen sind nämlich vor allem Wirksamkeitsdefizite, die durch Dosissteigerung oder Kombination mit gleichartigen Präparaten wegen der Nebenwirkungspotenzierung nicht behoben werden können, Ursache für den häufigen Behandlungsabbruch bei OAB-Patienten.

<sup>1</sup> Chancellor MB, Migliaccio-Walle K, Bramley TJ, Chaudhari SL, Corbell C, Globe D. Clin Ther. 2013 Nov;35(11):1744-51.

<sup>2</sup> Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, Khemiri A, Siddiqui E, Wagg A. Eur Urol. 2017 Sep;72(3):389-399.

Blasenüberaktivität zeigt eine mit dem Alter steigende Prävalenz, während die kognitive Kapazität proportional sinkt. Schwere anticholinerge Nebenwirkungen im ZNS führen bei Antimuskarinika-Patienten zu Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, die über die Hemmung von zentralnervösen M1-Rezeptoren ausgelöst werden. Da Mirabegron auf die völlig anders gearteten Beta-3-Rezeptoren des sympathischen vegetativen Nervensystems wirkt, sind solche Störungen des Gehirns nicht zu befürchten und bislang im Gegensatz zu Antimuskarinika auch noch nicht beschrieben. Ältere Menschen nehmen häufig viele Medikamente mit den unterschiedlichsten Indikationen von verschiedenen Verordnern ein (Polypharmazie). Die anticholinerge Partialwirkung vieler Präparate ist den Verordnern oft unbekannt und die Hinzunahme eines weiteren Antimuskarinikums in bester Absicht zur Behandlung der Blasenüberaktivität könnte den Unterschied zwischen häuslicher Selbstversorgung und Heimunterbringung ausmachen. Der **Zusatznutzen eines nicht ZNS-toxischen Alternativpräparates** kann bei alten Patienten mit kognitiver Fragilität und hoher anticholinerger Vorlast nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Eine subvesikale Obstruktion als Ursache einer Blasenentleerungsstörung kommt genauso als Ursache einer Drangsymptomatik – mithin einer Blasenüberaktivität – in Frage, wie sie als Einsatzgebiet für Antimuskarinika ausscheidet, da die Hemmung von M2 und M3-Rezeptoren auf dem Detrusor die Blasenkontraktilität während der Miktion einschränkt und zum Harnverhalt oder zu rezidivierenden Harnwegsinfekten auf dem Boden steigender Restharnbildung führen kann. Mirabegron mit seiner einzigartigen Wirkung an den Beta-3-Rezeptoren des noradrenergen sympathischen Nervensystems beeinflusst die cholinerge Miktionsphase des Blasenzyklus nicht, sondern wirkt nur auf die Speicherphase<sup>3</sup>. Der **Zusatznutzen von Mirabegron für diese vor allem bei Männern relevante Subpopulation** von Patienten mit Blasenüberaktivität liegt auf der Hand, wurde aber trotz Kenntnis der Datenlage bislang vom GBA nicht beachtet.

#### PD Dr. Naumann

[...] In mehreren Phase III-Studien trat unter Mirabegron gegenüber Tolterodin oder auch Solifenacin weniger Mundtrockenheit auf (Khullar V et al., Eur Urol. 2013; Chapple CR et al., Eur Urol. 2013; Batista JE et al., Ther Adv Urol. 2015). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG stellte einen Zusatznutzen für Mirabegron durch eine geringere Rate an Mundtrockenheit gegenüber Tolterodin fest (IQWiG-Bericht Nr. 240, 2014, [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-528/2014-08-28\\_Mirabegron\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-528/2014-08-28_Mirabegron_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)).

Weitere anticholinergen Nebenwirkungen sind Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Delir (zentrales Nervensystem) sowie Akkommodationsstörungen des Auges. Besonders bei Polypharmazie besteht eine Gefährdung durch die Kumulation des anticholinergen Potentials. Die anticholinerge Vorbelastung (durch urologische und nicht-urologische) Medikamente mit einer anticholinergen (Teil-)Wirkung wird über verschiedene Scores beschrieben, beispielsweise dem anticholinergic cognitive burden scale (ACB, <http://www.agingbraincare.org>). Dies ist vor allem in der Behandlung geriatrischer Patienten von Bedeutung (Pfistermeister B et al., PloS one 2017).

Durch den alternativen Wirkmechanismus führt Mirabegron nicht zu einer Erhöhung der anticholinergen Last und differenziert sich somit deutlich von den Anticholinergika.

Daneben ist auch die Compliance, die richtige und regelmäßige Einnahme des Medikaments, von großer Bedeutung. Bei einer chronischen Erkrankung wie der überaktiven Blase kann sich

---

<sup>3</sup> Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. J Urol. 2013 Oct;190(4):1320-7.

eine gute Verträglichkeit der Medikation positiv auf die Compliance auswirken. Untersuchungen belegen, dass nur 13,8 – 21,0% der Patienten Anticholinergika mindestens ein Jahr lang einnehmen (Wagg et al., CUAJ 2015, Vol 9: 9-10). Unter Mirabegron wurde jedoch eine weit- aus bessere Compliance/Persistenz festgestellt, 29,9 % der Patienten nahmen die Medikation nach 12 Monaten noch ein. Eine neuere Studie mit fast 22.000 Patienten bestätigt die bessere Compliance unter Mirabegron im Vergleich zu den Anticholinergika (Chapple CR et al., Eur Urol. 2017). Hier nahmen 38% der Patienten unter Mirabegron ihre Medikation nach 12 Monaten ein, bei Tolterodin ER nur 20%.

Aufgrund seines andersartigen Wirkmechanismus kann Mirabegron auch bei Patienten eingesetzt werden, die Anticholinergika aufgrund einer Kontraindikation (Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis gastrointestinalen Erkrankungen, Hämodialyse-Patienten und Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz) nicht erhalten können. Hierdurch lassen sich möglicherweise invasivere Therapieverfahren vermeiden. Restharnbildung kann zu Komplikationen, wie Harnwegsinfekten, Blasensteinen bis hin zu Nierenversagen führen und sollte daher vermieden werden (May M et al., J Urol. 2009, Truzzi JC et al., J Urol. 2008). Hierin ist ein weiteres bedeutendes Differenzierungsmerkmal von Mirabegron im Vergleich zur Gruppe der Anticholinergika zu sehen.

### **Bewertung:**

*Zu a) und b) Stellungnahme Astellas sowie entsprechende Argumente der anderen Stellungnehmer:*

Gemäß 4. Kapitel § 25 Absatz 3 VerfO zeigt ein Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung, wenn es einen therapierelevant höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb, also aufgrund des therapierelevant höheren Nutzens, als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierelevant höheren Nutzen hat aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe oder aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe.

Gemäß 4. Kapitel § 26 Absatz 2 VerfO ist es für die Anerkennung von „geringeren Nebenwirkungen“ als therapeutische Verbesserung erforderlich, dass die Verringerung quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist.

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung für Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.

Die therapeutische Verbesserung soll daher in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen.

Patientenrelevantes Ausmaß:

In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Mirabegron nach § 35a SGB V vom 20.11.2014 finden sich folgende Ausführungen: „Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.

*In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.“*

Auch wenn in der Fachinformation zu Mirabegron (Stand 9/2017) die Nebenwirkung Mundtrockenheit im Gegensatz zu den Anticholinergika nicht aufgeführt ist, so ergibt sich allein aus der Gesamtschau des in den Fachinformationen abgebildeten Nebenwirkungsspektrums von Mirabegron und allen anderen Wirkstoffen der vorliegenden Festbetragsgruppe schon kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung.

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt gemäß 4. Kapitel § 27 Absatz 1 VerfO aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin.

Die Nebenwirkung Mundtrockenheit wird in der Systematik den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zugeordnet. Hier ergibt sich für Mirabegron wie für die meisten Anticholinergika als ebenfalls für diese Wirkstoffgruppe typische Nebenwirkung das häufige Auftreten von Übelkeit, Obstipation und Durchfall. Weiterhin tritt unter Mirabegron hinsichtlich Herzerkrankungen häufig eine Tachykardie auf, die bei Anticholinergika nur mit „gelegentlich“ angegeben ist. Auch kommt es unter Mirabegron häufig zu Harnwegsinfektionen, hier liegt bei den Anticholinergika die Angabe „gelegentlich“ oder „Häufigkeit nicht bekannt“ vor. Die Nebenwirkung Harnverhalt ist mit „selten angegeben“, diesbezüglich liegen bei den Anticholinergika unterschiedliche Angaben von selten, gelegentlich bis häufig vor. Schwerwiegende Nebenwirkungen von Mirabegron umfassen das gelegentlich beobachtete Vorhofflimmern. Diese Nebenwirkungen findet sich ohne Angabe von Häufigkeiten nur in der Fachinformation zu Solifenacin.

Insgesamt weisen die Fachinformationen im Abgleich miteinander ein noch hinreichend vergleichbares Spektrum an unerwünschten und schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf mit der Folge, dass allein aus einem Vergleich der Fachinformationen weder quantitativ noch qualitativ darauf geschlossen werden kann, dass ein Wirkstoff der Festbetragsgruppe einem anderen Wirkstoff innerhalb der Gruppe aufgrund eines verbesserten Nebenwirkungsspektrums regelmäßig vorzuziehen ist.

Die vom Stellungnehmer angeführten Studien DRAGON, SCORPIO, 178-CL-048, 178-CL-090 sowie Taurus wurden bereits im Verfahren nach § 35a SGB V berücksichtigt.

**Kobayashi M; Nukui A; Kamai T. Comparative Efficacy and Tolerability of Antimuscarinic Agents and the Selective beta3-Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, for the Treatment of Overactive Bladder: Which is More Preferable as an Initial Treatment? Low Urin Tract Symptoms /2016**

Es handelt sich um eine Kohortenstudie an Patienten mit überaktiver Blase, in der Studienteilnehmer zunächst mit Antimuskarinika oder Mirabegron über 8 Wochen behandelt wurden. Bei Therapierefraktärität oder Unverträglichkeit der initialen Behandlung wurde die Therapie zur jeweils anderen gewechselt. Die Studie ist bereits aufgrund ihres Designs als Kohortenstudie für die vorliegende Fragestellung des Nachweises einer therapeutischen Verbesserung nicht ausreichend valide.



Auch die Autoren kommen einschränkend zu der Schlussfolgerung: „*The present study showing a direct comparison between the two drugs, included too small a number of patients to draw a firm conclusion, but indicates that the two drugs exert similar efficacy for OAB patients as a second-line setting as well as an initial therapy.*”

**Staskin D et al. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multi-center study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). Int Urogynecol J. /2017/**

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase IV-Studie im Cross-over-Design über zwei 8-Wochen-Phasen an 358 Erwachsenen mit überaktiver Blase. Mirabegron wurde gegen Tolterodin verglichen. Untersucht wurden im Wesentlichen die Verträglichkeit der Wirkstoffe gemessen durch den OAB Treatment Satisfaction Fragebogen (OAB-S) und die Patientenpräferenz. Erfasst wurden auch unerwünschte Ereignisse.

Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Auch im Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität bewertet.

Die Patientenzufriedenheit oder Patientenpräferenz ist daher als Endpunkt zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung allein nicht ausreichend.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der Behandlung der überaktiven Blase um eine Dauertherapie handelt, ist auch die Dauer der vorliegenden Studie mit Behandlungsphasen von 8 Wochen als zu kurz zu bewerten. Auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde eine Studiendauer von mindestens 12 Monaten gefordert. Kurzzeitstudien von 12 Wochen wurden nur ergänzend herangezogen.

**Maman K et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. Eur Urol/ 65 (755-65) /2014/**

Es handelt sich um eine systematische Literaturrecherche und einen Mixed Treatment Vergleich zu Wirksamkeit und Sicherheit von medikamentösen Therapien zur Behandlung der überaktiven Blase. Es wurde nach RCTs im Zeitraum 2000-2013 gesucht, in denen die ÜAB-Symptomatik und UEs untersucht wurden. 44 RCTs wurden eingeschlossen.

Insgesamt kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Mirabegron eine vergleichbare Wirksamkeit wie die meisten Anticholinergika besitzt. Es wurde ein geringeres Auftreten von Mundtrockenheit im Vergleich zu allen Anticholinergika festgestellt.

Das Ergebnis steht im Einklang mit dem Ergebnis der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Es ergibt sich daher keine andere Beurteilung der vorliegenden Fragestellung.

**Wu et al. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Urol Int / 93 (326-37) /2014/**

Es handelt sich um eine systematische Literaturrecherche mit Meta-Analyse zu Mirabegron bei überaktiver Blase. Einbezogen wurden sechs RCTs mit Vergleich gegen Placebo und/oder Tolterodin. Die Studien mit direktem Vergleich waren auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eingeschlossen und sind daher bereits berücksichtigt. Die drei nicht eingeschlossenen Studien waren entweder placebokontrolliert oder Phase-II-Studien mit einer Studiendauer von nur 4 Wochen und sind daher zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet.

**Abrams P. et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). Eur Urol / 67 (577-88) /2015/**

**Drake MJ. Et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BE-SIDE). Eur Urol / 70 (136-145) /2016/**

**Herschorn S. et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). BJU Int. /2017/**

**Yamaguchi O. et al. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). BJU Int / 116 (612-22) /2015/**

**Kosilov K. et al. A randomized, controlled trial of effectiveness and safety of management of OAB symptoms in elderly men and women with standard-dosed combination of solifenacin and mirabegron. Arch Gerontol Geriatr/ 61 (212-6) /2015/**

Bei den aufgeführten fünf Studien handelt es sich um Vergleiche der Kombination aus Mirabegron plus Solifenacin gegenüber der Monotherapie mit Mirabegron, Solifenacin oder versus Placebo. Die Studien sind insofern für die vorliegende Fragestellung eines möglichen therapeutischen Vorteils von Mirabegron gegenüber einem anderen Wirkstoff der Festbetragsgruppe nicht geeignet.

**Chapple CR et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. Eur Urol / 72 (389-399) /2017/**

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Persistenz und Adhärenz von Mirabegron im Vergleich zu Anticholinergika, die bereits aufgrund ihres Studiendesigns zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend valide ist. Persistenz und Adhärenz sind darüber hinaus keine maßgeblichen Prüfkriterien im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich auf Basis der vom Stellungnehmer vorgelegten Unterlagen, der Fachinformation sowie dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ergibt.

*Zu c) Stellungnahme Astellas sowie entsprechende Argumente der anderen Stellungnehmer:*

Hinsichtlich des möglichen Auftretens kognitiver Beeinträchtigungen steht mit Trosipiumchlorid, wie vom Stellungnehmer selbst eingeräumt wird, eine Alternative zum Festbetrag zur Verfügung (siehe auch Bewertung zu Einwand 3).

*Zu d) Stellungnahme Astellas sowie entsprechende Argumente der anderen Stellungnehmer:*

**Vecchioli Scaldazza C; Morosetti C. Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study. Urol Int / 97 (325-329)/2016/**

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung klinischer und urodynamischer Effekte von Mirabegron 50 mg 1x täglich im Vergleich zu Solifenacin 5 mg 1x täglich an 80 Frauen mit überaktiver Blase. Der Publikation lässt sich nicht entnehmen, dass

die Studienteilnehmerinnen und behandelnde Ärztinnen/Ärzte hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet waren. Die Studiendauer betrug 12 Wochen.

Im Ergebnis waren sowohl Solifenacin als auch Mirabegron wirksam in der Verbesserung der ÜAB-Symptomatik. Urodynamische Parameter wie Detrusordruck während der Miktionsphase oder maximale Flussrate sind nicht als patientenrelevante Endpunkte einzustufen. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden als morbiditätsbezogene Endpunkte Miktionshäufigkeit, Häufigkeit von Episoden von Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang und Nykturie zur Bewertung der Symptomatik des Syndroms der ÜAB berücksichtigt. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse konnte in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ebenfalls kein Zusatznutzen für Mirabegron abgeleitet werden. Speziell zum Parameter Restharnbildung liegen aus der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keine Informationen vor.

Insgesamt ergibt sich aus dieser Studie keine andere Bewertung der vorliegenden Fragestellung.

Im Übrigen wird auch in der Guideline der EMA zu Arzneimitteln zur Behandlung der Inkontinenz<sup>4</sup> auf die Unsicherheiten in der Durchführung und Interpretation urodynamischer Studien hingewiesen. Urodynamische Parameter könnten ggf. unterstützend herangezogen werden. (vgl. Abschnitte 6.1 und 6.3.4 der Guideline)

**Kobayashi M; Nukui A; Kamai T. Comparative Efficacy and Tolerability of Antimuscarinic Agents and the Selective beta3-Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, for the Treatment of Overactive Bladder: Which is More Preferable as an Initial Treatment? Low Urin Tract Symptoms /2016/**

Es handelt sich um eine prospektiv durchgeführte Kohortenstudie an 117 Patientinnen und Patienten mit überaktiver Blase zum Vergleich von Antimuskarinika und Mirabegron hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit über einen Zeitraum von 8 Wochen, danach war ein Wechsel in die jeweils andere Gruppe möglich.

Die Studie ist bereits aufgrund ihres Studiendesign im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung nicht ausreichend valide. Die Autoren räumen ein, dass die Teilnehmerzahl zu gering war, um gesicherte Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Die von den Stellungnehmern angeführten Aspekte zu Adhärenz, Compliance oder Therapietreue sind keine Kriterien für die Festbetragsgruppenbildung.

## 5. Einwand

### Rechtskräftige Entscheidung über Zusatznutzen von Mirabegron nach § 35a SGB V ausstehend

#### **Astellas**

Die Festbetragsseingruppierung von Mirabegron ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zweckmäßig. Beim Landessozialgericht Berlin-Brandenburg ist eine Anfechtungsklage der Astellas Pharma GmbH gegen die gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V anhängig (Aktenzeichen L 9 KR 514/15 KL), deren Gegenstand die Festsetzung eines Erstattungsbeitrags für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Mirabegron ist.

---

<sup>4</sup> European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence (CPMP/EWP/18/01/Rev. 1, 2013). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500146177.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146177.pdf), Zugriff 25.05.2018

In diesem Rechtsstreit wird das Gericht auch inzident prüfen, ob der Beschluss des G-BA vom 20.11.2014 über die Nutzenbewertung von Mirabegron rechtmäßig ist. Auch wenn das Verfahren nach § 35 SGB V zur Eingruppierung von Mirabegron in die Festbetragsgruppe der ‚Urologischen Spasmolytika‘ formal vom Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu unterscheiden ist, so werden in dem gegen die Nutzenbewertung des G-BA gerichteten Verfahren inzident viele derselben Rechtsfragen geprüft wie in einem gegen die Festbetrags-eingruppierung gerichteten Verfahren.

Insbesondere zwei der vorliegend vorgetragenen Einwände gegen die Rechtmäßigkeit der Festbetrageingruppierung sind inhaltsgleich im Rahmen des anhängigen Klageverfahrens rechtlich zu bewerten:

- Erforderlichkeit einer gesonderten Bewertung der Behandlung von Patienten, die mit Anticholinergika nicht (mehr) erfolgreich therapiert werden können;
- Berücksichtigung der statistisch signifikanten Vorteile von Mirabegron bei der Nebenwirkung Mundtrockenheit.

Die Maßstäbe für die Beurteilung der therapeutischen Vorteile von Mirabegron gegenüber Anticholinergika im Rahmen der Festbetragsregulierung einerseits und der Nutzenbewertung andererseits sind identisch, auch wenn das Gesetz insoweit mit „therapeutischer Verbesserung“ und „Zusatznutzen“ unterschiedliche Begriffe verwendet. Das Bundessozialgericht hat insoweit bereits die Identität festgestellt:

*„Eine therapeutische Verbesserung besteht, wenn ein patentgeschützter Wirkstoff für die betroffenen Patienten einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe vorzuziehen ist ([§ 35 Abs 1b S 1 SGB V](#)). Der geforderte **„höhere Nutzen“** entspricht dem **„Zusatznutzen“** gegenüber anderen Wirkstoffen iS von [§ 35b Abs 1 S 3 SGB V](#) und dem **„medizinischen Zusatznutzen“** iS von [§ 35a Abs 1 S 4 SGB V](#) (vgl. [BSGE 107, 261](#) = SozR 4-2500 § 35 Nr 5, RdNr 63)“* (BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R –, Rn. 47).

Auch die juristische Kommentarliteratur verwendet die Begriffe „therapeutische Verbesserung“ und „Zusatznutzen“ synonym (z.B. *Flint*, in: Hauck/Noftz, SGB V [Stand: Erg.-Lfrg. 6/2012], § 35 Rn. 59; *Hess*, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht [Stand: EL 91, Sept. 2016], § 35 Rn. 12).

Stellt das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg – oder das Bundessozialgericht – rechtskräftig fest, dass die in randomisiert-kontrollierten direkten Vergleichsstudien gezeigten statistisch signifikanten Vorteile beim Endpunkt Mundtrockenheit als therapeutische Verbesserung anerkannt werden müssen, folgt hieraus jedenfalls auch die Klassifikation von Mirabegron als therapeutische Verbesserung gegenüber Anticholinergika im Sinne des Festbetragsrechts.

Aber selbst wenn man eine solche automatische Identität von anerkanntem Zusatznutzen und anzuerkennender therapeutischer Verbesserung nicht annehmen wollte, so haben die rechtlichen Erwägungen der Sozialgerichtsbarkeit bei der Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron gegenüber Anticholinergika jedenfalls maßgebliche Auswirkungen auf die Beurteilung des Festbetragskriteriums der therapeutischen Verbesserung.

Vergleichbares gilt für die Berücksichtigung der Patienten, die mit Anticholinergika nicht (mehr) erfolgreich therapiert werden können. Hätte der G-BA ihre Behandlungsoptionen im Rahmen der Nutzenbewertung von Mirabegron berücksichtigen müssen, so wird er dies auch im Rahmen des Festbetragsrechts tun müssen, weil es – unabhängig von der konkreten Verortung in § 35 bzw. § 35a SGB V – im Kern jeweils um die Gewährleistung einer dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden Therapie gesetzlich krankensversicherter Patienten geht.

Deshalb sind die rechtlichen Bewertungen der Sozialgerichtsbarkeit in dem gegen die Erstattungsbetragsregulierung von Mirabegron gerichteten Klageverfahren auch bei der vorliegend

anstehenden Beurteilung der Rechtmäßigkeit der Festbetragsengruppierung von Mirabegron zu beachten. Damit ist die Durchführung eines Festbetragsverfahrens in Kenntnis der anstehenden Sozialgerichtsentscheidungen nicht zweckmäßig. Vielmehr ist es geboten, eine rechtskräftige sozialgerichtliche Entscheidung im anhängigen Klageverfahren abzuwarten, um deren Bewertungen sodann in einem etwaigen Festbetragsverfahren berücksichtigen zu können. Anderenfalls würde allein ein weiterer Rechtsstreit um dieselben Rechtsfragen ausgelöst. Dies widerspräche nicht zuletzt den Grundsätzen der Wirtschaftlichkeit und Sparsamkeit der Aufgabenerfüllung des G-BA (§ 91a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 69 Abs. 2 SGB IV).

## **BAH**

Bei Mirabegron (Betmiga®) handelt es sich um einen Wirkstoff, der mit Beschluss vom 20. November 2014 die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen hat. Da sich die Vertragsparteien nicht auf einen gemeinsamen Erstattungsbetrag nach § 130b Abs.1 SGB V einigen konnten, wurde seitens des GKV-SV die gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs.5 SGB V angerufen, um die nicht konsentierten Abschnitte des Vertrages festzusetzen. Dies geschah mit Schiedsspruch vom 3. November 2015, gegen den der Arzneimittel-Hersteller am 30. November 2015 Klage vor dem LSG Berlin/Brandenburg erhob (L 9 KR 514/15 KL), über die bis heute nicht entschieden ist. Die nächste Wiedervorlage des zuständigen Vorsitzenden ist auf den 30. November 2017 datiert. In dieser Zeit gab es zudem zwei Beschlüsse im einstweiligen Rechtsschutzverfahren. Diese Ausführungen sollen zeigen, dass es sich vorliegend um einen Wirkstoff handelt, der das AMNOG-Verfahren noch gar nicht beendet hat, denn dieses setzt sich zusammen aus der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und der anschließenden Erstattungsbetragsverhandlung nach § 130b SGB V. Im einstweiligen Rechtsschutz (L 9 KR 513/15 KL ER) hat das Gericht die aufschiebende Wirkung der Klage angeordnet, was bedeutet, dass der Schiedsspruch nicht bindend ist.

Nunmehr soll der Wirkstoff in das Festbetragsssystem integriert werden. Mag dies im vorliegenden Fall aufgrund der Tatsache, dass der betroffene Arzneimittel-Hersteller einen Antrag auf Eingruppierung stellte, legitim sein, geht dies jedoch für zukünftige Verfahren, die das AMNOG-Verfahren mit dem des Festbetragsssystem vermischen, in die falsche Richtung, indem in noch nicht abgeschlossene Verfahren eingegriffen wird und der Arzneimittel-Hersteller so in seiner Preisfindungsbefugnis nach § 130b beschnitten wird. Es ist nicht sachgerecht, einen Wirkstoff mit einem weiteren massiv wirksamen Steuerungsinstrument (Festbetrag) zu belegen, wenn noch nicht einmal der zur Herstellung der Wirtschaftlichkeit innovativer Arzneimittel geschaffene Erstattungsbetrag feststeht. Dies erzeugt eine negative Signalwirkung gegenüber Herstellern, suggeriert der Vorgang doch, dass durch die Preisabsenkung auf generisches Niveau die Forschungs- und Entwicklungsleistungen für ein komplett neues Wirkprinzip nicht mehr honoriert werden. Der BAH hält es grundsätzlich für nicht zielführend, Wirkstoffe, die noch unter Patenschutz stehen, in das Festbetragsssystem einzuverleiben. Für innovative Wirkstoffe dient der AMNOG-Prozess der Findung eines wirtschaftlichen Preises.

## **BPI**

Wie bereits ausgeführt, ist eine Klage gegen den Schiedsspruch zu Mirabegron vor dem LSG Berlin-Brandenburg im Hauptsacheverfahren anhängig (Az. L 9 KR 514/15 KL). In diesem Rahmen geht es insbesondere auch um die Bewertung des G-BA bzw. das Bewertungsergebnis für diesen Wirkstoff im Rahmen der Frühbewertung nach § 35 a SGB V. Damit ist derzeit unklar, ob eine therapeutische Verbesserung und damit überhaupt die Grundvoraussetzung für die Zuordnung zu einer Festbetragsgruppe vorliegt. Daher stellt sich die Frage, ob die Eingruppierung von Mirabegron in die besagte Festbetragsgruppe zum jetzigen Zeitpunkt zweckmäßig ist.

## **Bewertung:**

Unabhängig davon, dass die Initiative der Eingruppierung in die Festbetragsgruppe ursprünglich auch vom pharmazeutischen Unternehmer ausging, stehen die Instrumente des § 35 und § 35a SGB V nicht in einem Exklusivitätsverhältnis zueinander. Vielmehr sieht der Gesetzgeber mit § 35a Absatz 4 SGB V die Einbeziehung mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbarer Wirkstoffe für den Fall, dass in der frühen Nutzenbewertung keine therapeutische Verbesserung festgestellt werden konnte, ausdrücklich vor.

Dem steht auch die gegen den Schiedsspruch erhobene Klage und das anhängige Hauptsacheverfahren grundsätzlich nicht entgegen. Gemäß § 130b Absatz 4 Satz 5 SGB V haben Klagen gegen Entscheidungen der Schiedsstelle keine aufschiebende Wirkung. Auch der erwirkte Erlass einer einstweiligen Anordnung vor dem LSG Berlin-Brandenburg, Az. L 9 KR 513/15 KL ER steht einer Eingruppierung in die Festbetragsgruppe und Vergleichsgrößenbestimmung für den Wirkstoff Mirabegron nicht entgegen. Das Gericht legt seiner Entscheidung zum Erlass einer einstweiligen Anordnung den zunächst rechtsverbindlichen Abschluss des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zugrunde, indem der Urteilstenor die Geltung eines Erstattungsbetrages für alle Systembeteiligten voraussetzt. Ob und inwieweit die frühe Nutzenbewertung Bestand hat, ist auch gesondert von der Frage, ob der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung unter den Voraussetzungen des § 35 SGB V als erbracht anzusehen ist, zu beurteilen. Die Eingruppierung stellt sich vorliegend als eigenständiger und von der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V losgelöster Verfahrensschritt dar und folgt dem Normprogramm des § 35 SGB V, welches sich von § 35a SGB V unterscheidet. Dies zieht nicht in Zweifel, dass der Gemeinsame Bundesausschuss über seine übergeordnete Bindung an Recht und Gesetz eine rechtskräftige Entscheidung der zuständigen Gerichte zum Anlass nehmen wird, deren Folgerungen für die Einbeziehung von Mirabegron in die Festbetragsgruppe der urologischen Spasmolytika zu prüfen und ggf. eine Ausgruppierung zu beschließen.

Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppe sowie die Bewertung des zutreffend ermittelten Standes der Studienlage hinsichtlich der Frage, ob diese einer Festbetragsgruppenbildung entgegensteht, unterliegt jedoch grundsätzlich dem Gestaltungspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – B 1 KR 7/10 R, Rn. 27) mit der Folge, dass ein weiterer Aufschub der Festbetragsgruppenbildung mit Blick auf den ungewissen Entscheidungszeitpunkt im Hauptsacheverfahren nicht sachgerecht ist.

Unabhängig davon lässt sich aber auch der zitierten Entscheidung im einstweiligen Anordnungsverfahren entnehmen, dass Grundlage der einstweiligen Regelung in Bezug auf die Erstattungsbetragshöhe die Beachtung der Erstattungshöchstgrenze gemäß § 130b Absatz 3 Satz 1 SGB V ist, weil für Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – welche wiederum identisch mit den Festbetragsgruppenarzneimitteln ist – kein therapeutischer Zusatznutzen belegt werden konnte.

## 6. Einwand:

### Pflicht zur Aktualisierung aller Vergleichsgrößen bei einer Festbetragsgruppenbildung

#### **Astellas**

Auch wenn der G-BA in seinen Tragenden Gründen zur Festbetragsgruppenbildung von einer Aktualisierung der Festbetragsgruppe spricht, handelt es sich faktisch um eine Neubildung der Festbetragsgruppe, da das Gesetz keine gesonderten Voraussetzungen für eine Aktualisierung bzw. Anpassung einer Festbetragsgruppe vorgibt. Somit gelten auch für diese Aktualisierung der Festbetragsgruppe die Voraussetzungen zur Festbetragsgruppenbildung aus § 35 Abs. 1 SGB V (so auch LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 22.12.2016, Az. L1 KR 375/16 KL ER, Rn. 45).

In seinen Tragenden Gründen legt der G-BA als geeignete Vergleichsgröße die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel VerFO G-BA beschriebenen Methodik fest. Hierbei versäumt er es jedoch, die Vergleichsgrößen für alle in der Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe neu zu ermitteln. Er berechnet lediglich eine Vergleichsgröße für Mirabegron auf der Grundlage der verfügbaren Preis- und Produktstände zum Bewertungsstichtag 15.08.2017 sowie der Verordnungsdaten aus 2016.

Nach den gesetzlichen Vorgaben sind bei jeder Festbetragsgruppenbildung die Vergleichsgrößen zu bestimmen. Die Beschreibung der Methodik in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel VerFO G-BA gibt dafür vor, dass für die Ermittlung der gewichteten Einzelwirkstärken die zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten für die Verordnungen herangezogen werden. Ausweislich der Tragenden Gründe vom 11.09.2017 zur Festbetragsgruppenbildung ‚Urologische Spasmolytika‘ ist der Preis- und Produktstand der 15.08.2017, sodass die Verordnungsdaten aus dem Jahr 2016 zur Berechnung der Vergleichsgrößen herangezogen hätten werden müssen. Dies ist bei allen einbezogenen Wirkstoffen außer Mirabegron unterblieben. Hier wurden weiterhin der Preis- und Produktstand 01.05.2014 sowie die Verordnungsdaten aus 2013 verwendet.

Des Weiteren ist gesetzlich festgelegt, dass die Festbeträge in geeigneten Zeitabständen an eine geänderte Marktlage anzupassen sind. Eine Aktualisierung der Festbeträge und folglich vorgelagert eine Aktualisierung der Vergleichsgrößen hat immer dann stattzufinden, wenn sich relevante Änderungen für eine Festbetragsgruppe ergeben.

Mit der Einführung von Mirabegron in den deutschen Markt hat sich die Marktlage für die Festbetragsgruppe ‚Urologische Spasmolytika‘ relevant geändert. Diese geänderte Marktlage nimmt der G-BA zum Anlass mit der Beschlussvorlage vom 11.09.2017 die Festbetragsgruppe und somit nachgelagert auch die Festbeträge an diese Marktlage anzupassen.

Darüber hinaus haben auch relevante Veränderungen bei den Verordnungen, Preisen und Produkten der neben Mirabegron in der Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe stattgefunden. Dies verdeutlicht die Gegenüberstellung der in der Beschlussvorlage enthaltenen Vergleichsgrößen mit denen, die sich durch eine Aktualisierung auf Basis des Preis- und Produktstands vom 15.08.2017 sowie der Verordnungsdaten von 2016 ergeben würden:

Tabelle 4 Vergleichsgrößen der Anticholinergika

Wirkstoff	VG (Beschlussvorlage)	VG (Aktualisierung)	Veränderung in %
Darifenacin	10099	10025	- 1%
Fesoterodin	4634	4510	- 3%
Propiverin	25556	28685	12%

Solifenacin	5027	5188	3%
Tolterodin	2940	2981	1%
Trospium	51634	55865	8%

Vergleichsgrößen (VG) nach der Beschlussvorlage des G-BA und entsprechende Werte bei einer Aktualisierung auf den Packungsstand 15.09.2017 und den Verordnungen des Jahres 2016.

Im Vergleich dazu hat der G-BA eine relevante Änderung der Marktlage und damit einen Anpassungsbedarf für die Vergleichsgrößen bei anderen Verfahren bereits schon dann gesehen, wenn eine Aktualisierung zu einer deutlich geringeren prozentualen Veränderung der Vergleichsgrößen geführt hat. Ein aktuelles Beispiel ist die Aktualisierung der Vergleichsgrößen der Festbetragsgruppe „ACE-Hemmer mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1 in Stufe 3“ vom 11.09.2017. Ausweislich der Tragenden Gründe hat der G-BA hier für das Kalenderjahr 2016 eine Marktdynamik festgestellt, so dass eine Anpassung der Festbeträge für diese Gruppen erforderlich wird. Die größte Veränderung ergibt sich dabei für den Wirkstoff Lercanidipin, dessen Vergleichsgröße sich um 5% von 9,53 auf 10,0 erhöht.

### **Bewertung:**

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe bezieht sich auf die Eingruppierung des Wirkstoffs Mirabegron in die bestehende Gruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“. Eine Aktualisierung aller Vergleichsgrößen ist dazu nicht erforderlich. Nach der Eingruppierung des Wirkstoffs Mirabegron würde keine Festbetragsneuberechnung erfolgen. Stattdessen würde der für diese Gruppe bereits seit 01.04.2016 bestehende Festbetrag allen Arzneimitteln in festen, oralen Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Mirabegron zugewiesen. Insofern ist die Vorgehensweise bei der Eingruppierung von Wirkstoffen in bestehende Festbetragsgruppen zu unterscheiden von einer Festbetragsanpassung aufgrund einer geänderten Marktlage gemäß § 35 Absatz 5 Satz 3 SGB V. Gleichwohl wurden alle Vergleichsgrößen nochmals überprüft: Danach besteht keine Notwendigkeit zur Neubestimmung der Vergleichsgrößen aufgrund neuerer Ordnungsdaten, zumal daraus keine wesentlichen Änderungen im Hinblick auf das Vergleichsgrößen- bzw. Festbetragsgefüge in der Gruppe resultieren.

### **7. Einwand:**

Die vorgeschlagenen Vergleichsgrößen sind nicht geeignet

#### **Astellas**

Die im vorliegenden Festbetragsgruppenbildungsverfahren vorgeschlagenen Vergleichsgrößen sind nicht geeignet, ihren Zweck im Sinne von § 35 SGB V zu erfüllen.

Vergleichsgrößen haben den Zweck, die Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen. Sie dürfen auch aufgrund des allgemeinen verfassungsrechtlichen Gleichbehandlungsgrundsatzes nicht zu erheblichen, sachlich nicht zu rechtfertigenden Verzerrungen führen, die den Wettbewerb verfälschen.

Nach der ständigen Rechtsprechung des BSG sind Vergleichsgrößen genau dann geeignet, wenn die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind. Wenn man jedoch auf der Basis der in den Beschlussunterlagen enthaltenen Vergleichsgrößen sowie des Preis- und Produktstands vom 15.08.2017 und der Ordnungsdaten von 2016 die Tagest-



herapiekosten für die unterschiedlichen Wirkstoffe berechnet, zeigen sich sehr große Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen. Betrachtet man beispielsweise die N3-Packungen, so liegen die Festbeträge pro Tag

- für den Wirkstoff Trospiumchlorid je nach Wirkstärke zwischen 0,38 € und 1,73 € (Mittelwert: 1,06 €)
- für den Wirkstoff Solifenacin zwischen 0,44 € bis 0,58 € (Mittelwert: 0,51 €) und
- für den Wirkstoff Mirabegron bei 0,48 €

Geht man vom Mittelwert aus, so liegt der Festbetrag für Trospiumchlorid mehr als doppelt so hoch wie der Festbetrag von Solifenacin oder der auf Basis der vorgeschlagenen Vergleichsgröße bestimmte Festbetrag von Mirabegron. Offensichtlich führen also die durch den G-BA in den Beschlussunterlagen ermittelten Vergleichsgrößen nicht dazu, dass die Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind. Die Vergleichsgrößen sind demnach nicht geeignet. Astellas Pharma als Anbieter von Solifenacin und Mirabegron ist durch die Verzerrung besonders benachteiligt.

Bei der Festbetragsgruppenbildung und der Bestimmung der Vergleichsgrößen hat sich der G-BA ferner an die Vorgaben des allgemeinen Gleichbehandlungsgrundsatzes zu halten. Danach ist es geboten, Gleiches auch gleich zu behandeln. Der G-BA hat also bei der Bestimmung der Vergleichsgrößen bei jedem einbezogenen Wirkstoff denselben Sachverhalt zugrunde zu legen, solange kein berechtigter Grund vorliegt, dies nicht zu tun. Bei der Ermittlung der Vergleichsgrößen gehören zu dem zugrunde zu legenden Sachverhalt zwingend die Verordnungsdaten, da diese essentiell für die Berechnung sind. Da die Verordnungsdaten sich jedoch stetig ändern, legt das Gesetz fest, dass zur Festbetragsberechnung immer die zum Bewertungsstichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten für die Verordnungen verwendet werden sollen. An diese Regelung hat sich der G-BA bei der Bestimmung der Verordnungen in seiner Verfahrenspraxis angeschlossen und dies auch in seiner Verfahrensordnung verankert.

In der nun vorgeschlagenen Festbetragsgruppe ‚Urologische Spasmolytika‘ legt der G-BA den Bewertungsstichtag für den Preis- und Produktstand auf den 15.08.2017 sowie die Verwendung der Verordnungsdaten aus dem Jahr 2016 zur Bestimmung der Vergleichsgrößen fest. Anhand dieser Daten berechnet er die Vergleichsgröße für Mirabegron. Die Vergleichsgrößen der anderen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe werden jedoch nicht auf Basis dieser Datengrundlage bestimmt, sondern beruhen weiterhin auf der Grundlage der Preis- und Produktstände zum Bewertungsstichtag 01.05.2014 sowie den Verordnungsdaten aus 2013.

Dies entspricht nicht der verfassungsrechtlich geforderten Gleichbehandlung aller in der Festbetragsgruppe einbezogener Wirkstoffe. Die so bestimmten Vergleichsgrößen können die Wirkstoffe untereinander nicht vergleichbar machen, wenn nicht der gleiche Sachverhalt für alle Wirkstoffe zugrunde gelegt wird. Die Verordnungsdaten sowie auch die Preis- und Produktstände haben sich in den 3 Jahren zwischen den Verfahren verändert. Ferner gibt auch keinen sachlichen Grund, weshalb der G-BA der Bestimmung der Vergleichsgrößen der Wirkstoffe unterschiedliche Verordnungsdaten zugrunde legen müsste oder die Vergleichsgrößen der anderen Wirkstoffe neben Mirabegron nicht neu bestimmt werden können.

Die Vergleichsgrößen in den Beschlussunterlagen beruhen nicht auf einem gleichen Sachverhalt und führen zu erheblichen, sachlich nicht zu rechtfertigenden Verzerrungen, die den Wettbewerb verfälschen. Eine Aktualisierung aller Vergleichsgrößen wäre sachlich nötig und gesetzlich geboten.

### **Bewertung:**

Die nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel VerfO ermittelten Vergleichsgrößen dienen dazu, die Wirkstoffgehalte der Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen in ein mathematisches Verhältnis zu setzen und diese so anhand ihrer jeweiligen Wirkstärkenausprägungen und deren Verordnungsgewicht innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen. Eine Gleichsetzung der

Verhältnisse von Vergleichsgrößen mit Wirkäquivalenzen ist daher weder erforderlich noch entspricht sie dem Ansatz der gewählten Methodik. Dass die Methodik der verordnungsgewichteten Wirkstärke zur Vergleichsgrößenbestimmung mit dem Zweck des § 35 Absatz 1 Satz 8 i. V. m. Absatz 3 SGB V in Einklang steht und im Grundsatz auch geeignet ist, wurde vom Bundessozialgericht (BSG) bereits in seinen Entscheidungen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 7/10 R; B 1 KR 10/10 R und B 1 KR 13/10 R) sowie in der Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) bestätigt.

Darüber hinaus sind die Festbetragsvergleiche der Stellungnehmerin schon mit Blick auf die jeweiligen in den Fachinformationen ausgewiesenen Dosierungsvorgaben nicht nachvollziehbar.

Ansonsten siehe Bewertung zu Einwand 6.

## **8. Einwand:**

### Systematische Benachteiligung von Arzneimitteln mit einmal täglicher Gabe

#### **Astellas**

In der Gruppe der ‚Urologischen Spasmolytika‘ sind Arzneimittel zusammengefasst, die eine unterschiedliche Anwendungshäufigkeit besitzen. Bei den Wirkstoffen Propiverin und Trospiumchlorid gibt es Arzneimittel, die einmal täglich verabreicht werden, aber auch Arzneimittel, die mehrmals täglich verabreicht werden. Die Wirkstoffe Solifenacin und Mirabegron liegen hingegen nur als Arzneimittel mit einmal täglicher Anwendung vor.

Betrachtet man bei diesen Wirkstoffen die Festbeträge, so kann festgestellt werden, dass die Arzneiformen mit einer einmaligen Gabe einen sehr niedrigen Festbetrag besitzen und die Formen mit einer mehrmaligen Gabe einen sehr hohen. Für eine Tagesdosis von 45 mg Trospiumchlorid liegt der Festbetrag bei einer dreimal täglichen Einnahme von je drei Tabletten der Wirkstärke 5 mg bei 1,73 € für eine N3-Packung mit 100 Stück. Der Festbetrag für eine retardierte Einmalgabe mit 60 mg des gleichen Wirkstoffs liegt trotz der höheren Dosierung nur bei 0,51 € pro Tag (ebenfalls für eine N3-Packung mit 100 Stück). Es liegt daher, wie bereits unter 4.2 dargestellt, eine Verzerrung der Festbeträge vor, die sich im Besonderen zulasten aller Arzneimittel mit einer Einmalgabe pro Tag niederschlägt. Dies führt zu einer Benachteiligung dieser Arzneimittel und ihrer Hersteller im Wettbewerb. Bei Propiverin und Trospiumchlorid kann dieser Nachteil jedoch kompensiert werden, da diese Wirkstoffe als Präparate mit Einmalgabe, aber auch mit Mehrfachgabe vorliegen. Solifenacin und Mirabegron hingegen liegen nur als Arzneimittel mit einmal täglicher Gabe vor, weshalb gerade bei diesen Wirkstoffen eine erhebliche Benachteiligung im Wettbewerb durch die Festbeträge hervorgerufen wird.

#### **Bewertung:**

Der täglichen Applikationsfrequenz der Wirkstoffe wird über die Applikationsfaktoren Rechnung getragen. Damit geht die Anzahl der täglichen Einnahmen in die Berechnung der Vergleichsgrößen ein. Die Ermittlung der applikationsbezogenen Vergleichsgröße erfolgt bei der vorliegenden Festbetragsgruppe nach der Methodik gemäß 4. Kapitel Anlage I § 2 VerfO.

Die Wirkstoffe Propiverin, Tolterodin und Trospiumchlorid unterscheiden sich von den übrigen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe insoweit, als sie bezogen auf eine bestimmte Darreichungsform nur einmal täglich angewendet werden und auf diese Darreichungsform jeweils weniger als die Hälfte der Verordnungen entfällt. Diesem Sachverhalt wird bereits dahinge-

hend Rechnung getragen, dass die Wirkstoffe Propiverin und Tolterodin mit dem Applikationsfaktor 1,5 und der Wirkstoff Trosipiumchlorid mit dem Applikationsfaktor 2 berücksichtigt werden.

Weiterer Anpassungsbedarf ergibt sich aus dem Einwand nicht.

## 9. Einwand:

### Nicht-Berücksichtigung der 25 mg Wirkstärke von Mirabegron

#### **Astellas / Pro Generika**

In der Beschlussvorlage vom 11.09.2017 zur Festbetragsgruppe ‚Urologische Spasmolytika‘ ist für die Berechnung der Vergleichsgröße von Betmiga nur die Wirkstärke 50 mg berücksichtigt worden. Astellas Pharma oder Parallelimporteure könnten jederzeit die Wirkstärke 25 mg in den Verkehr bringen, da die Wirkstärke 25 mg zugelassen und in der aktuellen Fachinformation enthalten ist. Entsprechende Pharmazentralnummern sind verfügbar (Anlage: IFA-Auftragsbestätigung\_PZN).

Nach der Methodik des G-BA ergäbe sich bei Berücksichtigung der niedrigeren Wirkstärke dadurch eine Vergleichsgröße von 37.500 statt des vom G-BA verwendeten Wertes von 50.000. Die vorgeschlagene Vergleichsgröße weicht somit deutlich von dem eigentlichen Wert ab. Dabei beruht die Abweichung nicht auf medizinischen oder Verordnungsgesichtspunkten, sondern folgt einzig aus der unplausiblen Wahl des Berechnungstichtags durch den G-BA.

Um diese Benachteiligung und eine weitere Wettbewerbsverzerrung durch die Festbeträge zu vermeiden, müsste daher die Wirkstärke 25 mg bereits im derzeitigen Verfahren zur Bestimmung der Vergleichsgrößen berücksichtigt werden. Dafür spricht insbesondere auch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (B 1 KR 54/12 R). In seiner Urteilsbegründung vom 17.9.2013 heißt es.

*„...Grundlage und Ausgangspunkt für die Beurteilung der Rechtmäßigkeit einer Festbetragsgruppenbildung ist grundsätzlich der Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung nach dem AMG. Der Inhalt ergibt sich zusammengefasst insbesondere aus der Fachinformation gemäß § 11a AMG....“*

#### **Bewertung:**

Bei der Vergleichsgrößenbestimmung erfolgt die Ermittlung der gewichteten Einzelwirkstärke auf Basis der zu den im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken ausgewiesenen Verordnungen (vgl. 4. Kapitel Anlage I § 2 Nr. 1 VerfO). Da die Wirkstärke 25 mg derzeit in Deutschland nicht marktverfügbar ist, kann sie bei der Vergleichsgrößenbestimmung nicht berücksichtigt.

## 10. Einwand:

### Zuordnung eines „AMNOG“-Arzneimittels zu einer Festbetragsgruppe

#### **BPI**

Es darf angezweifelt werden, ob die Zuordnung eines „AMNOG“-Arzneimittels zu einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 - wie vorliegend beabsichtigt - überhaupt zulässig ist.

Denn § 35 a Absatz 4 SGB V sieht für den oben beschriebenen Standardfall der Zuordnung zu einer Festbetragsgruppe zeitgleich mit dem Beschluss über den Zusatznutzen eine Eingruppierung nur in Festbetragsgruppen der Stufe 2 („pharmakologisch-therapeutische vergleichbare Arzneimittel“, vgl. § 35 abs. 1 S. 1 Nr. 2 SGB V) vor.

Es ist kein Grund ersichtlich, warum diese Vorgabe zu einem späteren Zeitpunkt der Festbetragsgruppenzuordnung nicht gelten soll.

Die Einbeziehung von Mirabegron in die Festbetragsgruppe der Stufe 3 für urologische Spasmolytika wäre mithin ohnehin nicht zulässig.

### **Bewertung:**

Zum Zeitpunkt des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bestand die vorliegende Festbetragsgruppe noch nicht. Gemäß 5. Kapitel § 21 Nr. 3 prüft der Gemeinsame Bundesausschuss bei im Fall einer noch nicht bestehenden Festbetragsgruppe, ob die Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 oder 3 SGB V und 4. Kapitel §§ 19ff. VerfO möglich ist.

Demgegenüber lässt sich dem Gesetz keine Sperrwirkung zur Einbeziehung auch neuer, patentgeschützter Arzneimittel in Festbetragsgruppen der Stufe 3 entnehmen. Somit bleibt eine Eingruppierung in Festbetragsgruppen auch der Stufe 3 weiterhin im Verfahren nach § 35 SGB V möglich. Allein die Zuordnung im verkürzten Verfahren mit einem Beschluss nach § 35a Absatz 4 SGB V bleibt von Gesetzes wegen ausgeschlossen. Die Möglichkeit, dass ein Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V durch die Festsetzung eines Festbetrages nach § 35 Absatz 3 SGB V abgelöst und zur entsprechenden außerordentlichen Kündigung der Vereinbarung des Erstattungsbetrages berechtigt, sieht das Gesetz indes ausdrücklich vor. Die Regelung eines außerordentlichen Kündigungsrechts setzt insoweit voraus, dass unter den Voraussetzungen des § 35 SGB V allgemein auch die Einbeziehung und Neubildung von Festbetragsgruppen unter Einbeziehung neuer, patentgeschützter Arzneimittel möglich ist.

## **11. Einwand:**

### Preisanker unklar

### **BPI**

Ungeachtet der konkreten Fallgestaltung – auf die nachfolgend noch näher einzugehen sein wird - ist darüber hinaus grundsätzlich ungeklärt, welcher Preis bei einer Festbetragsfestsetzung zu Grunde zu legen wäre: Der Erstattungsbetrag oder der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (PPU)?

Nach unserem Dafürhalten ist eine Verwendung des Erstattungsbetrags für die Festbetragsfestsetzung nicht vorgesehen, da der maßgebliche Preis im Festbetragssystem anders ermittelt wird als der Erstattungsbetrag: Während das Festbetragssystem die Logik des Preiswettbewerbs verfolgt, fußt der Erstattungsbetrag auf der Idee eines nutzenbasierten Preises, der im Verhandlungswege erzielt wird. Eine wie hier beabsichtigte Kombination beider Instrumente, auch wenn ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen wurde bzw. als nicht nachgewiesen gilt, widerspricht sich damit grundlegend.

Dieser Ansatz wird gestützt durch die gesetzlich vorgesehene Kündigung der Erstattungsbe-  
tragsvereinbarung bei Vorliegen der Voraussetzung für die Bildung einer Festbetragsgruppe (§ 130b Absatz 7 Satz 3 SGB V). Der im Zuge einer Festbetragsgruppenbildung gekündigte Erstattungsbetrag kann dann nicht mehr als Abgabepreis im Sinne des § 35 Absatz 5 Satz 4 SGB V für die Festbetragsfestsetzung herangezogen werden. Gesetzlich ist damit zwar die Ablösung des einen Regulierungsinstrumentes durch das andere möglich, nicht aber die Kumulierung beider Instrumente.

Schlussendlich spricht auch die drohende Verwerfung im Festbetragsmarkt gegen die Verwendung von Erstattungsbeträgen zur Festbetragsfestsetzung: Wenn Erstattungsbeträge in der Regression verwendet werden, würden niedrige Erstattungsbeträge (beispielsweise wenn

ein pharmazeutischer Unternehmer nicht optimal verhandelt oder kein vollständiges Dossier eingereicht hat) auf andere Unternehmen fortwirken.

Im konkreten Fall ist jedoch noch nicht einmal klar, welcher Erstattungsbetrag überhaupt gelten würde.

Denn im einstweiligen Rechtsschutz wurde die aufschiebende Wirkung der Klage gegen den durch die Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag angeordnet und gleichzeitig ein maximal möglicher Erstattungsbetrag bestimmt - unter der im einstweiligen Rechtsschutzverfahren angenommenen Prämisse, dass ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen ist (LSG Berlin-Brandenburg, Beschl. v. 10.05.2016, Az. L 9 KR 513/15 KL ER). Somit wäre auch fraglich - sofern sich diese Frage überhaupt stellt - ob der von der Schiedsstelle bestimmte Erstattungsbetrag maßgeblich wäre oder der aktuell auf der Grundlage des LSG-Beschlusses angewendet.

Des Weiteren muss die Höhe des Erstattungsbetrages ohnehin als vorläufig betrachtet werden. Diese steht nämlich im unmittelbaren Zusammenhang zum anhängigen Hauptsacheverfahren und müsste womöglich ohnehin neu bestimmt werden, wenn die Zusatznutzenbewertung des G-BA im Ergebnis keinen Bestand haben sollte. Die Regression für den aktuellen Festbetrag würde dann auf einem falschen Preisanker aufsetzen.

### **Bewertung:**

Nach der Eingruppierung des Wirkstoffs Mirabegron würde keine Festbetragsneuberechnung erfolgen. Stattdessen würde der für diese Gruppe bereits seit 01.04.2016 bestehende Festbetrag allen Arzneimitteln in festen, oralen Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Mirabegron zugewiesen (vgl. Bewertung zu Einwand 6).

Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung gemäß § 35 Absatz 3 SGB V nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungsverfahren.

#### 4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung  
der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung Urologische Spas-  
molytika, Gruppe 1, in Stufe 3**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Oktober 2019  
von 15:20 Uhr bis 15:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Jörn Grotjahn

Herr Dr. Reinhard Tuschl

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Herr Rudolf Poß

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Dr. Katja Gehrke

Herr Thomas Maier

Beginn der Anhörung: 15:20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, Frau Gehrke, meine Herren! Zunächst einmal bitte ich um Entschuldigung für die Verspätung; aber wir haben jetzt eben gerade ein bisschen länger HIV bekämpft. Ob wir es bekämpft haben, das wissen wir noch nicht so genau; damit müssen wir uns noch auseinandersetzen.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserer mündlichen Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V, Anlage IX Arzneimittel-Richtlinie, Festbetragsgruppenbildung, hier Mirabegron, Gruppe 1, in Stufe 3, hier Eingruppierung des bereits erwähnten Wirkstoffes. Hierzu waren wir im schriftlichen Stellungnahmeverfahren und haben Stellungnahmen zum einen von Astellas Pharma GmbH bekommen, was sicherlich nicht verwunderlich ist, zum anderen vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst fürs Protokoll feststellen, wer anwesend ist. Das sind für Astellas Herr Grotjahn und Herr Dr. Tuschl, für den BAH ist es Herr Poß, und für den Bundesverband der pharmazeutischen Industrie sind es Frau Dr. Gehrke und Herr Maier.

Im Wesentlichen ist im Stellungnahmeverfahren vorgetragen worden, einer Eingruppierung von Mirabegron in die Festbetragsgruppe stünde schon entgegen, dass es in seiner Wirkungsweise neuartig sei. Aufgrund der Tatsache, dass es als erster Wirkstoff mit dieser Wirkungsweise in Verkehr gebracht worden sei, verstoße eine Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe gegen § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V.

Weiter wird darauf hingewiesen – das können Sie aber im Einzelnen selbstverständlich gleich noch vortragen –, dass im Rahmen unserer Nutzenbewertung, bei der zwar am Ende kein Zusatznutzen gestanden hat, wir aber doch Vorteile hinsichtlich der Mundtrockenheit gegenüber anderen Vergleichssubstanzen gesehen hätten.

Zudem wird darauf hingewiesen, dass im Augenblick noch ein Verfahren beim LSG Berlin-Brandenburg anhängig ist, in dem es um den Schiedsspruch nach § 130b Abs. 5 SGB V geht. In diesem Rechtsstreit sollte man natürlich dann inzident auch die Nutzenbewertung des G-BA überprüfen; dann könnte möglicherweise auch noch ein Zusatznutzen herauskommen. – Ich verkürze das jetzt wirklich sehr rabiat, aber das können wir gleich noch machen.

Außerdem wird noch darauf hingewiesen, dass der G-BA es versäumt habe, Vergleichsgrößen für alle in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe neu zu ermitteln, sondern man sich hier auf Mirabegron beschränkt habe etc. pp. – Das nur als kurze Einführung.

Ich begrüße Sie ganz herzlich und weise Sie darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Verband. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Tuschl.

**Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Es ist schon ein Weilchen her, dass wir uns in diesem Kreis das letzte Mal über Mirabegron unterhalten haben. Das war bei der Anhörung zur frühen Nutzenbewertung im Oktober 2014, also fast genau vor vier Jahren. In der ganzen langen Zeit war unser Produkt Betmiga – lassen Sie es mich einmal etwas flapsig formulieren – nicht gerade vom Glück verfolgt: Der G-BA konnte keinen Zusatznutzen erkennen. Die Erstattungsbeitragsverhandlung ist gescheitert. Unser Konzern hat uns daraufhin aufgefordert, das Produkt außer Vertrieb zu setzen.



Das Schiedsverfahren hat ein für uns nicht akzeptables Ergebnis erbracht, sodass ein erneutes In-Verkehr-Bringen zu diesem Zeitpunkt nicht möglich war. Es war nicht möglich, weil in diesem Fall die Preise in allen anderen europäischen und übrigens auch nichteuropäischen Ländern um mehr als 50 % über dem deutschen Preis gelegen hätten und unser Konzern auch im Ausland enorme finanzielle Einbußen hätte hinnehmen müssen. Es ist nicht darstellbar, eine Innovation zum Preis von jahrzehntealten generischen Wirkstoffen anzubieten. Auch wir haben ein Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten.

Nichtsdestotrotz war und ist es Astellas Deutschland sehr wichtig, Mirabegron auch den deutschen Patienten mit überaktiver Blase verfügbar zu machen. Mirabegron hat aufgrund seines Wirkmechanismus eine Alleinstellung und ist für viele Betroffene die einzig mögliche medikamentöse Therapieoption. Trotz des negativen G-BA-Beschlusses hat es eine sehr hohe Versorgungsrelevanz. Ich verweise hierzu im Besonderen auf den Vortrag der klinischen Experten bei der Anhörung zur frühen Nutzenbewertung.

Um Betmiga wieder in den Verkehr bringen zu können, hat Astellas den G-BA zum damaligen Zeitpunkt sogar darum gebeten, Mirabegron in die gerade neu gebildete Festbetragsgruppe der Urologischen Spasmolytika aufzunehmen – nicht, weil wir jemals der Ansicht waren, Mirabegron würde in diese Gruppe gehören, sondern weil es uns zumindest die formale Preishoheit bezüglich des Listenpreises zurückgegeben hätte. Selbstverständlich hätten wir Betmiga niemals zum Festbetrag anbieten können; doch wäre es die Ultima Ratio gewesen, es wieder verfügbar und so den leidigen Einzelimport aus dem Ausland, über den sich so viele Ärzte, Apotheker und Patienten bei uns beklagt hatten, überflüssig zu machen.

Der G-BA hat unserem Vorschlag seinerzeit nicht entsprochen. Unser Unternehmen hat parallel, wie Sie wissen, gegen den Schiedsspruch Klage erhoben und dabei inzident den G-BA-Beschluss angegriffen. Dass unsere Argumente, mit denen wir die Rechtmäßigkeit des Schiedsverfahrens infrage gestellt haben, nicht aus der Luft gegriffen sind, wurde durch den Beschluss des LSG Berlin-Brandenburg im einstweiligen Rechtsschutzverfahren deutlich. Der von der Schiedsstelle festgesetzte Erstattungsbetrag wurde vorläufig suspendiert. Unsere Argumente, die die Rechtmäßigkeit des G-BA-Beschlusses infrage stellen, werden erst im Rahmen des Hauptsacheverfahrens geprüft werden. Auch hier sehen wir die Chance auf ein für uns positives Urteil.

Zugleich hatte das LSG bis zur Entscheidung in der Hauptsache einen sogenannten vollziehbaren Erstattungsbetrag festgelegt. Das heißt, es gab plötzlich eine neue Preisobergrenze, die deutlich über dem von der Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag lag und liegt.

Ich weise ausdrücklich darauf hin, dass sich die daraus ergebenden Jahrestherapiekosten auf dem Niveau der wirtschaftlichsten Alternative aller möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien bewegen, also überhaupt keinen Aufschlag auf einen vom G-BA verneinten Zusatznutzen enthalten. Zugegeben, der GKV-Spitzenverband sieht das aufgrund der von ihm angewendeten Rechenmethode anders; aber darüber wird, wie gesagt, das Gericht noch endgültig entscheiden. Jedenfalls liegt der vollziehbare Erstattungsbetrag auf einem generischen Niveau, der Astellas gerade noch die Wiedereinführung von Betmiga in Deutschland ermöglicht hat. Der vollziehbare Erstattungsbetrag ist nach wie vor der heutige ApU.

Ich habe diese kurze Zusammenfassung der Historie nicht gegeben, meine Damen und Herren, um Sie zu langweilen oder weil ich heute meinen nostalgischen Tag habe. Ich wollte vielmehr nochmals die Komplexität und Fragilität des Konstruktes aufzeigen, das uns, Astellas, heute die Vermarktung von Betmiga ermöglicht und das durch eine Festbetragsgruppierung

zum jetzigen Zeitpunkt wieder zum Einsturz gebracht würde. Faktisch ist die Frage der angemessenen Kosten von Mirabegron nach wie vor ungeklärt, und der Sachverhalt würde im Falle einer Festbetragseingruppierung noch weiter verkompliziert.

Es ist mir durchaus klar, dass dies allein kein Argument sein kann, Mirabegron nicht einzugruppieren. Ich möchte aber die Gelegenheit nutzen, um zu versuchen, Ihnen unsere Sicht der Dinge verständlich zu machen, sodass sich vielleicht doch noch eine Lösung ergibt.

In der Tat gibt es viele substantielle Gründe gegen eine Festbetragseingruppierung von Mirabegron, die wir bereits in unserer schriftlichen Stellungnahme vorgetragen haben und die Herr Professor Hecken hier eingangs referiert hat. Für mich als Nichtjuristen stellt sich insbesondere die Frage, warum wir heute hier sitzen. Wenn ich richtig lese, besagt der Wortlaut des § 35 SGB V doch unmittelbar, dass Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung auch wegen geringerer Nebenwirkungen bedeuten, gar nicht festbetragsfähig sind. Mirabegron erfüllt gleich beide im Gesetz genannten Ausnahmetatbestände. Dass es patentgeschützt ist, dürfte unstrittig sein, ebenso, dass seine Wirkungsweise neuartig ist. Wer das nicht glaubt, braucht nur einen Blick in die Fachinformation zu werfen und diese mit denjenigen von anticholinerg wirksamen Substanzen zu vergleichen.

Wir sehen aber eine klare therapeutische Verbesserung, insbesondere wegen geringerer Nebenwirkungen. Auch das ergibt sich durch ein einfaches Nebeneinanderlegen der Fachinformationen. Das mag auf den ersten Blick in Widerspruch zum Ergebnis der frühen Nutzenbewertung stehen. Auf den zweiten Blick ist es das aber gar nicht.

Während die frühe Nutzenbewertung auf die Gesamtschau aller Vor- und Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abstellt, spielen im Festbetragsrecht einzelne therapeutische Vorteile eine viel größere Rolle, da hier gesetzlich vorgegeben ist, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden dürfen und medizinisch notwendige Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen müssen. Die Tatsache, dass mit Mirabegron eine große Zahl von Patienten behandelt werden kann, die Anticholinergika nicht vertragen oder darauf nur unzureichend ansprechen, ist in unseren Augen schon eine therapeutische Verbesserung, die im Sinne des Festbetragsrechts zu würdigen wäre. Aber wichtiger noch: Der G-BA selbst hat in seinem Nutzenbewertungsbeschluss anerkannt, dass die Behandlung mit Mirabegron seltener zu Mundtrockenheit führt als die zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin. Dabei ist anzumerken, dass retardiertes Tolterodin, mit dem in den Studien verglichen wurde, unter den Anticholinergika sogar als relativ nebenwirkungsarm gilt.

Ich kann ein Stück weit sogar verstehen, dass eine nicht schwerwiegende Nebenwirkung wie Mundtrockenheit auf ein Gremium, das häufig über onkologische und andere tödliche Krankheiten zu beraten und zu beschließen hat, keinen solchen Eindruck macht, als dass sie für sich allein als ausreichend für die Anerkennung eines Zusatznutzens angesehen wird. Aber eine solche Sichtweise verkennt im Falle der überaktiven Blase die Bedeutung dieser Nebenwirkung für die Therapie.

Sie stimmen mir vermutlich uneingeschränkt zu, dass auch Patienten mit überaktiver Blase ein Anrecht auf eine möglichst hohe Lebensqualität haben. Die Lebensqualität ist bei solchen Patienten jedoch massiv beeinträchtigt. Versuchen wir uns nur einmal vorzustellen, wie es sich anfühlt, ständig damit rechnen zu müssen, von imperativem Harndrang überfallen zu werden, egal, wo man gerade ist, egal, was man gerade tut. Wie muss es sein, wenn sich der ganze Alltag hauptsächlich um die Erreichbarkeit der nächstgelegenen Toilette dreht?

Für die vielen betroffenen Patienten ist es von enormer Bedeutung, eine effektive und einfache Therapie zur Verfügung zu haben. Das sind an allererster Stelle die Anticholinergika. Sie können die überaktive Blase zwar nicht heilen, die Symptome aber erwiesenermaßen deutlich lindern. Da kommt diese unscheinbare Mundtrockenheit daher und belastet die Patienten auf andere, schwer erträgliche Weise. In Leitlinien wird Mundtrockenheit durchgängig als das Kriterium für die Verträglichkeit von anticholinerg wirksamen Substanzen hervorgehoben; sie gilt als der Hauptgrund für die zu beobachtende schlechte Therapieadhärenz. Mundtrockenheit ist also nicht nur eine unter vielen anderen, nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen; sie hat unmittelbare therapeutische Relevanz. Bei dieser Feststellung handelt es sich nicht um eine interessengetriebene Überbetonung ihres Stellenwertes durch Astellas; vielmehr gibt sie die Sichtweise der Fachwelt wieder. Mirabegron weist nun gerade diese Nebenwirkung nicht auf. Wir sehen Mirabegron faktisch als Zweitlinientherapie, wenn eine Behandlung mit Anticholinergika nicht vertragen wird – wie gesagt, zuallererst aufgrund der durch sie induzierten Mundtrockenheit – oder wenn sie nicht zufriedenstellend wirken, was leider auch häufig der Fall ist.

Diese versorgungspraktische Perspektive hat der G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung leider außer Acht gelassen. Es gibt aber keinen plausiblen Grund, den Stellenwert einer Therapieoption im Versorgungsalltag hier ebenfalls nicht zu berücksichtigen; denn eine Pflicht zur Festbetragsregulierung besteht ja nicht.

Der Vollständigkeit halber möchte ich noch erwähnen, dass wir bei der frühen Nutzenbewertung keine Vorteile bei der Lebensqualität zeigen konnten. Dies spricht aber nicht gegen die eben ausgeführte besondere Versorgungsrelevanz von Mirabegron, sondern hatte methodische Gründe. In unserer Stellungnahme hatten wir uns nicht nur auf die gesetzlichen Ausschlussgründe bezogen, sondern auch viele weitere Gründe vorgetragen, die einer Eingruppierung entgegenstehen. Diese brauche ich hier nicht zu wiederholen. Die Schlussfolgerung ist klar. Mirabegron gehört nicht in die Festbetragsgruppe. Selbst wenn der G-BA das anders sehen sollte, wäre die Eingruppierung auf die zur Stellungnahme gestellte Weise fehlerhaft.

Lassen Sie uns schließlich noch einen Blick auf die Konsequenzen einer möglichen Festbetragsengruppierung bzw. Nichteingruppierung werfen. Sollte sich der G-BA entscheiden, Mirabegron in eine Festbetragsgruppe einzugruppieren, kann ich mir beim besten Willen nicht vorstellen, dass unser Unternehmen in diesem Fall den Preis auf den Festbetrag absenken wird. Dem stehen die desaströsen Auswirkungen auf die Preise in anderen Ländern entgegen. Somit kommt eine erhebliche Aufzählung auf die Patienten zu, und zudem wird auf einen Schlag innerhalb der GKV-Versicherten eine Zweiklassengesellschaft geschaffen. Für die Versicherten von Krankenkassen, die mit uns einen Rabattvertrag über Betmiga geschlossen haben – das sind einige –, entfällt die Aufzählung, da sie Astellas zu übernehmen hat. Für die anderen fällt eine erkleckliche Aufzählung an, die sich viele Patienten aller Voraussicht nach nicht leisten können oder wollen, sodass sie im Endeffekt nicht mehr mit Mirabegron versorgt werden können, und dies, obwohl es für sie die einzig infrage kommende medikamentöse Therapie ihrer Symptomatik ist.

Vor diesem Hintergrund erscheint es wichtig, nochmals explizit darauf hinzuweisen, dass es überhaupt keinen ökonomischen Anreiz gibt, Mirabegron per Festbetrag zu regulieren. Im Gegensatz zu allen vorherigen Festbetragsverfahren kommt Mirabegron ja nicht aus dem preispolitischen Nirwana. Es unterliegt bereits einem stringenten Preisregulierungsmechanismus, da es erstattungsbetragsregelt ist.

Auf eine weitere Besonderheit möchte ich hinweisen: In der Festbetragshistorie hatten die aufgerufenen Produkte in Deutschland regelhaft einen höheren Preis als im Ausland. Bei Mirabegron ist das Gegenteil der Fall. Das führt dazu, dass der Handlungsspielraum unseres Unternehmens ein ganz anderer ist und ein Festbetrag für uns als globales Unternehmen ganz andere Auswirkungen hätte, als Sie das von früher her kennen. Das auf einen Preiswettbewerb ausgerichtete Festbetragsrecht liefe hier schlicht ins Leere.

Ich komme noch einmal auf die Aussage zurück, dass kein ökonomischer Anreiz für eine Festbetrags- statt Erstattungsbetragsregulierung besteht. Warum? Falls Astellas im laufenden Klageverfahren gegen den Schiedsspruch im Hauptsacheverfahren unterliegen sollte, würde sofort wieder der geschützte Preis wirksam werden, der in etwa auf der Höhe des zu erwartenden Festbetrags liegt, und Astellas müsste für die gesamte Verfahrensdauer die Differenz zwischen dem heutigen ApU und dem geschützten Preis nacherstatten. Sollte Astellas im Hauptsacheverfahren hingegen Recht erhalten, so betrifft das natürlich nicht nur die Nutzenbewertung des G-BA, sondern hätte unmittelbar auch gravierende Auswirkungen auf eine Festbetragseingruppierung.

Da wir gerade von den finanziellen Konsequenzen für die Krankenkassen reden, lassen Sie mich auch ein paar Worte zu unseren Betmiga-Rabattverträgen sagen. Sie decken im Moment in etwa 35 % der GKV-Versicherten ab. Verträge bestehen mit Kassen aus allen Kassenarten. Ich darf einige nennen: Die Techniker und die DAK sind dabei, eine große AOK, die Knappschaft sowie viele IKKs und BKKs. Das gesamte Kassenspektrum ist also vertreten, und weitere Vertragspartner sind uns jederzeit willkommen. Selbstverständlich kann ich die Konditionen der Verträge hier nicht offenlegen. Aber alleine ihre Existenz zeigt, dass es bereits heute ohne Festbetrag und ohne endgültigen Erstattungsbetrag möglich ist, Lösungen zu finden, die von GKV-Kassen als wirtschaftlich und auch für sie vorteilhaft gehalten werden; ansonsten hätten sie die Verträge ja nicht geschlossen.

Das ist auch der Übergang zur anderen Alternative: Was würde passieren, wenn der G-BA Mirabegron nicht in den Festbetrag eingruppierte? Zunächst einmal könnten alle Patienten Betmiga weiter ohne Aufzahlung beziehen, was per se wünschenswert ist und deshalb ein riesiger Vorteil wäre. Es könnte aber dann mit dem Vergleich zum Festbetragsszenario ein ökonomischer Nachteil für die GKV verbunden sein, zum Beispiel, weil ein Festbetrag theoretisch niedriger als der finale Erstattungsbetrag liegen könnte. Das halten wir dank der Erstattungsbetragsystematik für wenig wahrscheinlich, zumal die Nettokosten von Betmiga, wie eingangs erwähnt, sowieso keinen Aufschlag auf die selbst festbetragsregulierte günstigste zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten.

Bekanntlich sieht der GKV-Spitzenverband das anders. Wir werden dem Spitzenverband diese Woche noch ein Gesprächsangebot unterbreiten. Wir würden gerne sondieren, ob es sinnvoll sein könnte, die Erstattungsbetragsverhandlung wieder aufzunehmen. Wir haben dazu einen konkreten Vorschlag, den wir auch für einigungsfähig halten, und im Falle einer Einigung wäre der laufende Rechtsstreit gleich mit erledigt. Eine Lösung auf diesem Weg wäre aber nur möglich, wenn Mirabegron erstattungsbetrags geregelt bleibt und nicht in den Festbetrag überführt wird.

In der Gesamtschau stellt sich die Situation für uns also wie folgt dar: Eine Festbetragseingruppierung wäre rechtlich unzulässig und würde unter Umständen jahrelange Rechtsstreitigkeiten nach sich ziehen. In jedem Fall würde sie die Versorgungssituation der betroffenen Pa-

tienten verschlechtern, da Astellas Betmiga beim besten Willen nicht zum Festbetrag ausbieten kann. Ferner würde ein Festbetrag in diesem besonderen Fall keine erkennbaren ökonomischen Vorteile für die GKV bringen, da es bereits erstattungsbetrags geregelt ist, und die aktuell noch bestehende Unsicherheit und die Unstimmigkeit hinsichtlich der angemessenen Kosten von Mirabegron ließen sich unseres Erachtens konstruktiv aus der Welt schaffen.

Meine Damen und Herren, ich hoffe, ich habe Ihre Geduld nicht überstrapaziert. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Tuschl, für diesen Überblick auch über die historische Genese. – Frage an den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller: Herr Poß, ergänzender Vortrag?

**Herr Poß (BAH):** Kein ergänzender Vortrag.

(Frau Dr. Müller meldet sich zu Wort)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe es; gleich. Ich frage jetzt nur zuerst einmal ab, Frau Müller. – Dann die Frage an den BPI: Ergänzender Vortrag?

**Frau Dr. Gehrke:** Kein ergänzender Vortrag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann sind wir bei Ihnen, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe dazu einfach eine medizinische Frage. Mit der Juristerei und mit der Wirtschaft kenne ich mich nicht aus. Aber Sie haben ja erst einmal in Ihren jetzigen Ausführungen hauptsächlich auf die Mundtrockenheit und auf die unterschiedliche Pharmakodynamik hingewiesen, weil es sich um ein Beta-Mimetikum handelt, nicht um ein Anticholinergikum, und auf den Benefit hier. Sie haben aber in Ihrer Stellungnahme auch auf die anticholinerge Last hingewiesen, dies aber nicht konkreter ausgeführt. Ich glaube, einer der pharmazeutischen Verbände hat auch darauf hingewiesen.

Jetzt ist meine Frage, ob Sie Folgendes noch mal erläutern können: Es geht darum, dass bestimmte Arzneimittel bei einer Polypharmazie bestimmte anticholinerge Lasten haben, also anticholinerge Burden. Da gibt es auch einen Score, der die anticholinerge Last sozusagen eingruppiert, 1, 2, 3, und da ist bekannt – – Das sind natürlich Sachen, die sich teilweise erst langfristig auswirken; das muss man klar sagen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kann man so etwas nicht erfassen. Sie haben es nicht untersucht, auch wenn Sie auf die fehlenden kognitiven Einschränkungen hinweisen. Aber es ist bekannt und in der Wissenschaftswelt auch allgemein anerkannt, dass anticholinerge Belastungen ab einem Score von 2, spätestens von 3 zu einer Einschränkung der kognitiven Funktionen führen, möglicherweise zu einer Demenz, und das auch im Verlauf von zehn bis 15 Jahren. Das ist also ein deutlich erhöhtes Risiko; dazu gibt es auch ein aktuelles Paper von Richardson im *BMJ* von diesem Jahr.

Vielleicht könnten Sie einmal darauf eingehen, wie das anticholinerge Burden von den bisher in einer Festbetragsgruppe befindlichen Anticholinergika eingeschätzt wird. Also, ich kann sagen – das habe ich jetzt auf dem Schirm, weil ich es nachgeguckt habe –, Tolterodin hat den höchsten Score von 3. Meine Frage lautet: Wie ist es bei Mirabegron? Das sind jetzt Sachen, die man nicht in einer frühen Nutzenbewertung erfassen kann; das ist klar. Aber wenn Sie das,

da Sie darauf hingewiesen haben, vielleicht noch kurz ausführen könnten, dann wäre das vielleicht hilfreich: Demenzrisiko, Einschränkung der kognitiven Funktionen und die ganzen anderen bekannten, auch längerfristigen Nachteile einer anticholinergen Medikation, die man nicht kurzfristig erkennen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Tuschl, bitte.

**Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma):** Ich wünschte, ich könnte Ihre Frage beantworten, kann es aber nicht. Ich bin nicht aus der Medizin und habe heute auch niemanden aus unserer Medizin mit dabei. Es tut mir leid, aber auch mit dieser inhaltlichen Frage hatten wir nicht gerechnet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay, das kann man ganz einfach machen. Wir haben das ja hier protokolliert. Ich wäre ganz dankbar, weil das doch eine spannende Frage ist, die wirklich die Vergleichbarkeit und die Austauschbarkeit anspricht, wenn Sie uns das vielleicht in irgendeiner Form noch schriftlich zukommen lassen könnten; denn das ist ja jenseits der ganzen Juristerei eine Fragestellung, die eben wirklich ins Mark trifft.

Ich kenne diese Scores nicht. Frau Müller, wir haben jetzt gerade hier schon diskutiert und haben gesagt: Wie kommen wir da jetzt zu einem Cut-Wert von 3, wie ist das? Aber das ist ja wirklich eine ganz spannende Kiste.

**Frau Dr. Müller:** Das ist ein anerkannter Score, der bei der Polypharmazie eingesetzt wird und nach dem sozusagen berechnet wird. Es gibt Untersuchungen dazu, wie Medikamente mit einem so und so hohen Score additiv dann eben Demenzrisiko erhöhen, wenn es auch Risiko für vorzeitigen Tod ist. Das sind aber Sachen, die man teilweise erst nach Jahren sieht. Zum Demenzrisiko, das mir noch nicht so lange bekannt ist, findet sich eben gerade aktuell eine sehr schöne Veröffentlichung im *BMJ*. Das ist relativ beeindruckend. Deshalb hatte ich gehofft, da in den Stellungnahmen von den Verbänden der Industrie darauf hingewiesen wurde, dass dazu etwas kommen würde.

**Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma):** Wir werden den Vorschlag von Herrn Professor Hecken sehr gerne aufgreifen und dazu schriftlich ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wäre auch gut; denn wenn sich das bestätigte, würde das ja möglicherweise jenseits der Argumentation, die wir eben erörtert haben, ein anderes Licht auf die Sache werfen. Das geht hier jetzt auch nicht mit einem Hauruck. Es wäre ganz gut, wenn man da innerhalb von zwei, drei Wochen, nachdem das Protokoll dann in der Welt ist, einfach etwas hätte, ob Sie dazu irgendwie geartete Evidenz haben oder nicht. – Okay. – Weitere Fragen hier aus dem Gremium? – Das ist nicht der Fall.

Dann nehmen wir zu Protokoll: Sowohl der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller wie auch der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie tragen hier vollinhaltlich ihre schriftlichen Stellungnahmen dergestalt vor, als dass sie auf sie verweisen. Der pharmazeutische Unternehmer hat eben vorgetragen; er nimmt ergänzend Bezug auf das, was er schriftlich vorgetragen hat. Für den Fall, dass da noch etwas vergessen worden ist, wird er eben versuchen, nach Zustellung des Protokolls die von Frau Müller geäußerte Fragestellung näherungsweise zu beantworten, sofern er darüber Erkenntnisse hat.

Es ist natürlich auch den pharmazeutischen Verbänden freigestellt – ich glaube, der BAH hatte in der Tat darauf hingewiesen; ich meine, der BAH hätte es darin gehabt –, dass von Ihnen etwas kommt. Aber das ist jetzt egal. – Bitte schön, Herr Poß.

**Herr Poß (BAH):** Ich habe unsere Stellungnahmen dabei, ich habe allerdings keine Aussage dazu gefunden. Wir hatten das laufende Gerichtsverfahren und auch die Wettbewerbssituation thematisiert, aber nicht von uns. Aber ich halte das Argument für interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Das ist auch so. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich denke, wir müssen da doch einmal ein bisschen Klarheit schaffen. Die Untersuchung, die jetzt im *BMJ* von Richardson veröffentlicht wurde, ist eine Case-Control-Studie, die viele anticholinerge Arzneimittel beinhaltete, bei denen es eine Assoziation gab. Da muss man jetzt sehr vorsichtig sein: Das ist kein Beleg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das habe ich auch überhaupt nicht gesagt. Aber wenn Frau Müller es adressiert und es dazu irgendwelche Unterlagen gibt, da können wir sie uns angucken. Ich meine, wir sind ja ansonsten auch immer um einen möglichst breiten Evidenzkörper bemüht, selbst wenn der breite Körper nur dazu führt, dass man sagt, der Körper ist nicht geeignet, a) eine Entscheidung in irgendeiner Form zu flankieren oder b) eine Entscheidung zu verhindern. Vor diesem Hintergrund halte ich die Aussage von Frau Müller für ebenso wertneutral wie diejenige, die Sie jetzt getroffen haben.

Wenn Sie etwas dazu finden, ist es gut, wenn nicht, haben wir Pech gehabt; dann entscheiden wir ohne, ganz einfach. – Okay.

Dann können wir hier an der Stelle diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren. Falls sich beim GKV-Spitzenverband wegen der Erstattungsbetragsgespräche noch irgendetwas ergeben sollte, bekommen wir ein Signal; aber das werden wir über den GKV-Spitzenverband dann eben auch erhalten. Okay. – Danke schön, dass Sie da waren. – Herr Grotjahn und Herr Tuschl, Sie dürfen sitzen bleiben.

Schluss der Anhörung: 15:52 Uhr

## **D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation**

**Vom 7. Mai 2019**

### **Inhalt**

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)





## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. September 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. September 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
  - Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Wirkstoff)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 27. Oktober 2017 zugeleitet

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

30. November 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
E-Mail: [festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Absatz 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
hn/nr (2017-07)

**Datum:**  
27. Oktober 2017

### **Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2017-07**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

#### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**

- Festbetragsgruppenbildung
  - o Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Wirkstoff)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (15.08.2017) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

**30. November 2017**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragen- den Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundes- ausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

**Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffen- den Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispa- tent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Vo- raussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausge- gangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszuneh- men, nicht besteht.**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer.

Mit freundlichen Grüßen

# Beschluss



## des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 11. September 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3	
Wirkstoff:	Urologische Spasmolytika	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Darifenacin	10099
	Darifenacin hydrobromid	
	Fesoterodin	4634
	Fesoterodin fumarat	
	Mirabegron	50000
	Propiverin	25556
	Propiverin hydrochlorid	

Solifenacin	5027
Solifenacin succinat	
Tolterodin	2940
Tolterodin (R,R)-tartrat	
Trospiumchlorid	51634

Gruppenbeschreibung: feste orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 11. September 2017

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Anlage .....</b>	<b>6</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss lag ein Vorschlag eines pharmazeutischen Unternehmers zur Eingruppierung des Wirkstoffs Mirabegron in die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 vom 1. Februar 2016 vor. Zum damaligen Zeitpunkt war das Präparat Betmiga<sup>TM</sup> jedoch nicht am Markt verfügbar. Es wurde zum 1. Juni 2015 in Deutschland außer Vertrieb genommen. Mit Wiederaufnahme des Vertriebs am 15. August 2017 sind die Voraussetzungen für eine Einbeziehung in die Festbetragsgruppe erfüllt. Insbesondere steht der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Mirabegron vom 20. November 2014 der Möglichkeit zur Einbeziehung desselben Wirkstoffs in eine Festbetragsgruppe nicht entgegen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat daher in seiner Sitzung am 11. September 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3	
Wirkstoff:	Urologische Spasmolytika	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Darifenacin	10099
	Darifenacin hydrobromid	
	Fesoterodin	4634
	Fesoterodin fumarat	

	Mirabegron	50000
	Propiverin	25556
	Propiverin hydrochlorid	
	Solifenacin	5027
	Solifenacin succinat	
	Tolterodin	2940
	Tolterodin (R,R)-tartrat	
	Trospiumchlorid	51634
Gruppenbeschreibung:	feste orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmdoubletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstoff-freisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten	

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Mirabegron“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) hatte der Gemeinsame Bundesausschuss als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung des Wirkstoffs Mirabegron kein Änderungsbedarf.



### 3.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.09.2017	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

#### **Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V**

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 11. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 4. Anlage

## Arzneimittel-Daten

### Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes

Stufe: 3

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Urologische Spasmolytika Gruppe: 1  <b><u>Wirkstoff</u></b> <b>Mirabegron</b>	Retardtabletten	50000 µg = 1 wvg  (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30, 50, 100	Betmiga	Astellas

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig

feste orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten \*

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Darifenacin Darifenacin hydrobromid	10099
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	4634
<b>Mirabegron (neu)</b>	<b>50000</b>
Propiverin Propiverin hydrochlorid	25556
Solifenacin Solifenacin succinat	5027
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	2940
Trospiumchlorid	51634

<b>Wirkstoff</b>	<b>Mirabegron</b>
Präparat	Betmiga
Hersteller	Astellas
Darreichungsform	Retardtabletten
Einzelwirkstärke	50000 µg = 1 wvg
Packungsgröße	30, 50, 100

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff /-base</b>	<b>Einzelwirk- stärke</b>	<b>Verordnungs- anteil in %</b>	<b>Gewichtungs- wert</b>	<b>gewichtete Einzel- wirkstärke</b>
Mirabegron (neu)	50000	0,0	1	50000

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b>	<b>Summe der Gewichtungswerte</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte</b>
Mirabegron (neu)	50000	1	50000

**Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

**gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

**singuläres Anwendungsgebiet:**

kein

**Präparate im singulären Anwendungsgebiet:**

kein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Indikationsbereiche</b>	<b>Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)</b>	<b>Applikationsfrequenz (Fachinformation)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF)</b>
Darifenacin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Fesoterodin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Mirabegron (neu)	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Propiverin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2,3	1,5
	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 3	
Solifenacin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Tolterodin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2	1,5
Trospiumchlorid	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2 oder 2,3 oder 3	2
	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2 oder 2,3 oder 3	



**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF)</b>	<b>Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF</b>
Mirabegron (neu)	50000	1	50000

**Festbetragsstufe 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Vergleichsgröße</b>
Darifenacin Darifenacin hydrobromid	10099
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	4634
Mirabegron (neu)	50000
Propiverin Propiverin hydrochlorid	25556
Solifenacin Solifenacin succinat	5027
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	2940
Trospiumchlorid	51634

**Gruppenbeschreibung:** verschreibungspflichtig  
feste orale Darreichungsformen  
Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter  
Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten,  
Tabletten, überzogene Tabletten \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

**Tabelle: Anwendungsgebiete**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

**gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

**singuläres Anwendungsgebiet:**

kein

**Präparate im singulären Anwendungsgebiet:**

kein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase</b>	<b>Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase</b>
Darifenacin	X	
Fesoterodin	X	
Mirabegron (neu)	X	
Propiverin	X	X
Solifenacin	X	
Tolterodin	X	
Trospiumchlorid	X	X

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe: 1**

**Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

feste, orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Darifenacin Darifenacin hydrobromid	DAFE	10099
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	FETE	4634
Propiverin Propiverin hydrochlorid	PRPI	25556
Solifenacin Solifenacin succinat	SOFE	5027
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	TODI	2940
Tropiumchlorid	TRPI	51634

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*	ggf. Datum FB-Service
0,1	30	18,99	16,59	
0,1	50	23,79	19,94	
0,1	100	35,20	27,94	
0,18	28	20,72	17,80	
0,18	49	27,27	22,38	
0,18	98	41,78	32,55	
0,19	30	21,60	18,42	
0,19	50	27,98	22,88	
0,19	100	43,11	33,47	
0,23	28	21,84	18,59	
0,23	30	22,54	19,08	
0,23	50	29,46	23,92	
0,23	98	45,29	35,01	
0,23	100	45,93	35,45	

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*	ggf. Datum FB-Service
0,29	30	23,78	19,93	
0,29	50	31,45	25,31	
0,29	100	49,69	38,08	
0,36	28	24,19	20,24	01.10.2016
0,36	49	33,08	26,47	01.10.2016
0,36	98	52,76	40,25	01.10.2016
0,39	30	25,56	21,18	
0,39	50	34,30	27,31	
0,39	84	48,56	37,28	
0,39	100	55,09	41,86	
0,47	28	25,83	21,40	
0,47	30	26,81	22,06	
0,47	50	36,30	28,69	
0,47	98	57,98	43,89	
0,47	100	58,86	44,51	
0,53	28	26,64	21,94	
0,53	49	37,18	29,32	
0,53	56	40,61	31,73	
0,53	98	60,52	45,66	
0,58	30	28,35	23,13	
0,58	50	38,76	30,43	
0,58	84	55,73	42,30	
0,58	100	63,51	47,75	
0,67	14	20,17	17,41	
0,67	28	28,35	23,13	
0,67	56	43,84	33,97	
0,67	84	58,67	44,36	
0,67	100	66,95	50,17	
0,74	28	29,13	23,69	
0,74	49	41,33	32,23	
0,74	98	68,39	51,16	
0,75	30	30,43	24,60	
0,75	50	42,08	32,75	

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>	<b>ggf. Datum FB-Service</b>
0,75	90	64,38	48,36	
0,87	30	31,75	25,51	
0,87	50	44,18	34,22	
0,87	100	73,78	54,95	
0,93	28	31,05	25,03	
0,93	49	44,54	34,49	
0,93	50	45,17	34,93	
0,93	98	74,46	55,43	
1,07	28	32,32	25,93	
1,07	49	46,68	35,97	
1,07	98	78,49	58,25	
1,16	30	34,56	27,48	
1,16	100	82,28	60,88	
1,35	14	23,49	19,74	
1,35	28	34,63	27,54	
1,35	56	55,70	42,29	
1,35	100	87,19	64,33	
1,49	28	35,69	28,26	
1,49	49	52,29	39,90	
1,49	98	89,11	65,66	
1,5	30	37,38	29,45	
1,5	50	53,18	40,53	
1,5	90	83,42	61,69	
1,6	28	36,45	28,82	
1,6	49	53,60	40,82	
1,6	98	91,59	67,41	

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung








PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform ABDA-DB	Menge	NG	APU / HAP	Steuer-EK	Steuer-VK	FB
11676019	BETMIGA 50 mg Retardtabletten	Astellas	Retard-Tabletten	30	N1	21,77	23,16	38,51	-,--
11676025	BETMIGA 50 mg Retardtabletten	Astellas	Retard-Tabletten	50	N2	36,28	38,12	56,85	-,--
11676031	BETMIGA 50 mg Retardtabletten	Astellas	Retard-Tabletten	100	N3	72,56	75,55	102,73	-,--

**3 Artikel insgesamt**

BETMIGA 50 mg Retardtabletten	30 St	ASTEL	Taxe-EK:	23,16
P 11 676 019 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	38,51

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Mirabegron 50 mg
-  Macrogol
-  Hypolose
-  Butylhydroxytoluol
-  Magnesium stearat
-  Hypromellose
-  Eisen(III)-oxidhydrat, gelb

Bearbeitungsstand: 26.07.2017



BETMIGA 50 mg Retardtabletten	30 St	ASTEL	Taxe-EK:	23,16
P 11 676 019 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	38,51

Anbieter	
<b>Basisdaten</b>	
Anbiernummer	2919
Name	Astellas Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	ASTEL
Listen-/Etikettenbez (LF)	Astellas
<b>Hauptadresse</b>	
Straße:	Georg-Brauchle-Ring 64-66
Ort:	80992 München
Land:	Deutschland (D)
<b>Weitere Adressen</b>	
Telefon	0 89/ 45 44-01
Telefax	0 89/ 45 44-13 29
E-Mail	<a href="mailto:info.de@astellas.com">info.de@astellas.com</a>
Internet	<a href="http://www.astellas.de">www.astellas.de</a>
<b>Auftragsannahme</b>	
Telefon	0 23 89/ 78 04-4 44
Telefax	0 23 89/ 78 04-4 00
E-Mail	<a href="mailto:astellas@nextpharma.com">astellas@nextpharma.com</a>
<b>Retouren</b>	
NextPharma Logistics GmbH, Retourenst. Astellas:	
Straße:	Eichenbusch 1
Ort:	59368 Werne
Land:	Deutschland (D)
Telefon	0 23 89/ 78 04-4 44
<b>KundenService</b>	
Telefon	08 00/ 1 11 45 44
Telefax	0 89/ 45 44-15 75
E-Mail	<a href="mailto:info.de@astellas.com">info.de@astellas.com</a>

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Betmiga 50 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette.

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Ovale, braune Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „325“ auf einer Seite.

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Ovale, gelbe Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „355“ auf einer Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, *overactive bladder*) auftreten können.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

*Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)*

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung.

*Besondere Patientengruppen*

*Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion*

Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) oder mit einer starken Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die oben stehende Tabelle enthält die empfohlenen Tagesdosen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion in Abhängigkeit davon, ob gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden oder nicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

*Geschlecht*

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

		Starke CYP3A-Inhibitoren <sup>(3)</sup>	
		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren
Einschränkung der Nierenfunktion <sup>(1)</sup>	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	50 mg	25 mg
	Stark	25 mg	nicht empfohlen
Einschränkung der Leberfunktion <sup>(2)</sup>	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	25 mg	nicht empfohlen

1. Leicht: GFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; mäßig: GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; stark: GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B.
3. Zu starken CYP3A-Inhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

*Kinder und Jugendliche*

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

Art der Anwendung

Die Tablette wird einmal täglich mit Flüssigkeit im Ganzen eingenommen; sie darf nicht zerkaut, geteilt oder zerstoßen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Mirabegron ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer, nicht ausreichend eingestellter Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eingeschränkte Nierenfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) untersucht. Daher wird die Einnahme in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosisreduktion auf 25 mg empfohlen. Die Anwendung von Betmiga bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Leberfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Betmiga wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) empfohlen, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Hypertonie

Mirabegron kann den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behand-

lung mit Betmiga gemessen werden, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) vor.

Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung

Betmiga zeigte in therapeutischen Dosen keine klinisch relevante QT-Verlängerungen in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Da jedoch keine Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung oder unter Einnahme von bekanntermaßen das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln in diese Studien einbezogen waren, sind die Wirkungen von Mirabegron bei diesen Patienten nicht bekannt. Bei der Verordnung von Mirabegron bei diesen Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

Patienten mit Blasenaustragsobstruktion und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer OAB einnehmen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Harnverhalt unter der Behandlung mit Betmiga bei Patienten mit einer Blasenaustragsobstruktion (BOO) und bei Patienten, die Betmiga zur Behandlung einer OAB erhielten, berichtet. Eine kontrollierte klinische Studie zur Verträglichkeit bei Patienten mit BOO zeigte kein erhöhtes Risiko eines Harnverhalts bei Patienten, die mit Betmiga behandelt wurden; dennoch sollte Betmiga bei Patienten mit klinisch signifikanter BOO mit Vorsicht angewendet werden. Betmiga sollte auch bei Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung der OAB einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In-vitro-Daten

Mirabegron wird auf zahlreichen Wegen transportiert und metabolisiert. Es ist ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, Butyrylcholinesterase, Uridin-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGT), Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und Influx-Transporter für organische Kationen (OCT) OCT1, OCT2 und OCT3. Studien zu Mirabegron an menschlichen Lebermikrosomen und rekombinanten humanen CYP-Enzymen zeigten, dass Mirabegron ein mäßiger und zeitabhängiger Inhibitor von CYP2D6 und ein schwacher Inhibitor von CYP3A ist. Mirabegron hemmte in hohen

Konzentrationen den über P-gp-vermittelten Arzneimittel-Transport.

In-vivo-Daten

**CYP2D6-Polymorphismus**

Der genetische CYP2D6-Polymorphismus hat minimale Auswirkungen auf die mittlere Mirabegron-Plasmaexposition (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und bekannten CYP2D6-Inhibitoren werden nicht erwartet und wurden nicht untersucht. Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Gabe an Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Arzneimittelwechselwirkungen**

Der Einfluss gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Mirabegron und der Einfluss von Mirabegron auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel wurden in Studien mit einmaliger und mehrmaliger Anwendung untersucht. Die meisten Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit einer Dosis von 100 mg Mirabegron in Form von Tabletten mit kontrollierter Wirkstoffresorption (OCAS, *oral controlled absorption system*) untersucht. In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und Metoprolol oder Metformin wurde 160 mg schnell freisetzendes Mirabegron eingesetzt.

Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Mirabegron und Arzneimitteln, die hemmen, induzieren oder Substrat sind für eines der CYP-Isoenzyme oder einen der Transporter, werden mit Ausnahme eines hemmenden Effekts von Mirabegron auf den Metabolismus von CYP2D6-Substraten nicht erwartet.

**Einfluss von Enzyminhibitoren**

Bei gesunden Probanden war die Mirabegron-Exposition (AUC) in Gegenwart des starken CYP3A/P-gp-Inhibitors Ketoconazol um den Faktor 1,8 erhöht. Bei Kombination von Betmiga mit Inhibitoren von CYP3A und/oder P-gp ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings beträgt die empfohlene Dosis 25 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren wie Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir oder Clarithromycin erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Betmiga wird bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder solchen mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Einfluss von Enzyminduktoren**

Induktoren von CYP3A oder P-gp verringern die Plasmakonzentrationen von Mirabegron. Bei Anwendung mit therapeutischen Dosen von Rifampicin oder anderen CYP3A- oder P-gp-Induktoren ist keine Anpassung der Mirabegron-Dosis erforderlich.

**Einfluss von Mirabegron auf CYP2D6-Substrate**

Bei gesunden Probanden ist das hemmende Potential von Mirabegron auf CYP2D6 mäßig ausgeprägt und die CYP2D6-Aktivität erholt sich innerhalb von 15 Tagen nach Absetzen von Mirabegron. Die mehrmalige einmal tägliche Anwendung von schnell freisetzendem Mirabegron bewirkte nach einer Einzeldosis Metoprolol einen Anstieg der C<sub>max</sub> von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der C<sub>max</sub> von Desipramin um 79 % und der AUC um 241 %. Vorsicht ist geboten, wenn Mirabegron gemeinsam mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite verabreicht wird, die in relevantem Maße durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie Thioridazin, Typ-1C-Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Propafenon) und trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Desipramin). Ebenso ist Vorsicht geboten bei gemeinsamer Anwendung von Mirabegron mit CYP2D6-Substraten, bei denen eine individuelle Doseinstellung erfolgt.

**Einfluss von Mirabegron auf Transporter**

Mirabegron ist ein schwacher P-gp-Inhibitor. Bei gesunden Probanden erhöhte Mirabegron die C<sub>max</sub> und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 29 % bzw. 27 %. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Betmiga und Digoxin beginnen, sollte initial die niedrigste Digoxin-Dosis verordnet werden. Anschließend müssen die Digoxin-Serumkonzentrationen bestimmt werden, die dann die Grundlage für die Aufdosierung der Digoxin-Dosis bis zur gewünschten klinischen Wirkung bilden. Bei Kombination von Betmiga mit sensitiven P-gp-Substraten wie z. B. Dabigatran muss die potentielle Hemmung von P-gp durch Mirabegron berücksichtigt werden.

**Sonstige Wechselwirkungen**

Bei gemeinsamer Anwendung von Mirabegron mit therapeutischen Dosen von Solifenacin, Tamsulosin, Warfarin, Metformin oder einem kombinierten oralen Kontrazeptivum aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Ein Anstieg der Mirabegron-Exposition aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen kann mit einem Anstieg der Herzfrequenz verbunden sein.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Datenmengen zur Anwendung von Betmiga bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Betmiga während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Mirabegron wird bei Nagern in die Milch ausgeschieden, so dass zu erwarten ist, dass es beim Menschen in der Muttermilch auftritt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden

keine Studien zum Einfluss von Mirabegron auf die Milchproduktion beim Menschen, zum Auftreten in der menschlichen Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling durchgeführt. Betmiga soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Mirabegron hatte bei Tieren keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Mirabegron auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Betmiga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Betmiga wurde bei 8.433 Patienten mit OAB untersucht, von denen 5.648 im Rahmen des klinischen Studienprogramms Phase II/III mindestens eine Dosis Mirabegron erhielten und 622 Patienten für mindestens 1 Jahr (365 Tage) mit Betmiga behandelt wurden. In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien schlossen 88 % der Patienten die Behandlung mit Betmiga ab und 4 % brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Rahmen der drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten häufig genannt wurden, waren Tachykardie und Harnwegsinfektionen. Die Tachykardie-Inzidenz betrug unter Betmiga 50 mg 1,2 %. Eine Tachykardie führte bei 0,1 % der mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen betrug unter Betmiga 50 mg 2,9 %. Harnwegsinfektionen waren bei keinem der mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten ein Grund für einen Behandlungsabbruch. Schwerwiegende Nebenwirkungen umfassten Vorhofflimmern (0,2 %).

Die in der 1-jährigen (Langzeit-)Studie mit aktiver Kontrolle (Muskarin-Antagonist) beobachteten Nebenwirkungen waren in Art und Schweregrad mit denen der drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien vergleichbar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle auf Seite 3 enthält die Nebenwirkungen, die in den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien unter Mirabegron beobachtet wurden.

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000,

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Scheideninfektion Zystitis			
Psychiatrische Erkrankungen					Schlaflosigkeit*
Augenerkrankungen			Augenlidödem		
Herzkrankungen	Tachykardie	Palpitation Vorhofflimmern			
Gefäßerkrankungen				hypertensive Krise*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Obstipation* Durchfall*	Dyspepsie Gastritis	Lippenödem		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria Ausschlag makulöser Ausschlag papulöser Ausschlag Pruritus	Leukozytoklastische Vaskulitis Purpura Angioödem*		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Gelenkschwellung			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus			
Untersuchungen		Blutdruck erhöht GGT erhöht AST erhöht ALT erhöht			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt*		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen* Schwindel*				

\* nach Markteinführung beobachtet

< 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Mirabegron wurde gesunden Probanden in Einzeldosen von bis zu 400 mg verabreicht. Unter dieser Dosis beschriebene unerwünschte Ereignisse umfassten Palpitationen (1 von 6 Probanden) und eine beschleunigte Herzfrequenz von mehr als 100 Schlägen pro Minute (3 von 6 Probanden). Nach mehrmaliger Anwendung von Mirabegron in Dosen von bis zu 300 mg pro Tag für 10 Tage wurden bei gesunden Probanden eine beschleunigte Herzfrequenz und ein

erhöhter systolischer Blutdruck beobachtet.

Eine Überdosierung sollte symptomatisch und supportiv behandelt werden. Im Fall einer Überdosierung wird eine Überwachung von Herzfrequenz, Blutdruck und EKG empfohlen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04BD12.

Wirkmechanismus

Mirabegron ist ein starker und selektiver Beta-3-Adrenozeptoragonist. Mirabegron bewirkte bei Ratten und an isoliertem menschlichen Gewebe eine Entspannung der glatten Harnblasenmuskulatur, erhöhte Konzentrationen an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) im Harnblasengewebe der Ratte und zeigte eine harnblasenentspannende Wirkung in Harnblasenfunktionsmodellen an der Ratte. Mirabegron erhöhte bei Ratten in Modellversuchen zur überaktiven Blase das mittlere Entleerungsvolumen je Miktion und verringerte die Häufigkeit von nicht zur Blasenentleerung führenden Blasenkontraktionen, ohne den Entleerungsdruck oder das Restharn-

volumen zu beeinflussen. In einem Affenmodell verringerte Mirabegron die Miktionsfrequenz. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Mirabegron durch Stimulation von Beta-3-Adrenozeptoren in der Harnblase die Harnspeicherfunktion verbessert.

In der Speicherphase, in der sich der Urin in der Harnblase sammelt, überwiegt die sympathische Nervenstimulation. Die Nervenendigungen setzen Noradrenalin frei, das vorwiegend die Betaadrenozeptoren in der Harnblasenmuskulatur aktiviert und dadurch den glatten Harnblasenmuskel entspannt. Dagegen wird die Harnblase in der Harnentleerungsphase vorwiegend vom parasympathischen Nervensystem kontrolliert. Aus den pelvinen Nervenendigungen freigesetztes Acetylcholin stimuliert cholinerge M2- und M3-Rezeptoren und löst eine Harnblasenkontraktion aus. Die Aktivierung des M2-Weges hemmt dabei auch die über Beta-3-Adrenozeptoren induzierte Zunahme von cAMP. Daher sollte die Beta-3-Adrenozeptor-Stimulation den Entleerungsprozess nicht stören. Dies wurde bei Ratten mit partieller Urethra-Obstruktion bestätigt, bei denen Mirabegron die Häufigkeit von nicht zur Harnblasenentleerung führenden Kontraktionen verringerte, ohne dabei das Entleerungsvolumen je Miktion, den Entleerungsdruck oder das Restharnvolumen zu beeinflussen.

Pharmakodynamische Wirkungen

**Urodynamik**

Bei Männern mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS für „Lower Urinary Tract Symptoms“) und Blasenausgangsobstruktion (BOO für „Bladder Outflow/Outlet Obstruction“) hatte Betmiga in Dosen von 50 mg und 100 mg einmal täglich über 12 Wochen keinen Einfluss auf zystometrische Parameter und erwies sich als sicher und gut verträglich. In dieser Urodynamik-Studie mit 200 männlichen Patienten mit LUTS und Blasenausgangsobstruktion (BOO) wurde der Einfluss von Mirabegron auf die maximale Flussrate und den Detrusordruck bei maximaler Flussrate untersucht. Die Anwendung von Mirabegron in Dosen von 50 mg und 100 mg einmal täglich über 12 Wochen beeinflusste die maximale Flussrate und den Detrusordruck bei maximaler Flussrate nicht nachteilig. In dieser Studie an männlichen Patienten mit LUTS/BOO betrug die adjustierte mittlere (Standardfehler-)Änderung des Restharnvolumens nach der Miktion zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende in der Placebogruppe 0,55 ml (10,702 ml), in der 50-mg-Mirabegron-Gruppe 17,89 ml (10,190 ml) und in der 100-mg-Mirabegron-Gruppe 30,77 ml (10,598 ml).

**Einfluss auf das QT-Intervall**

Betmiga hatte in Dosen von 50 mg oder 100 mg keinen Einfluss auf das individuell für die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall (QTcI-Intervall), weder in der Gesamtpopulation noch in Bezug auf das Geschlecht.

Die TQT-Studie („Thorough QT Study“, n = 164 gesunde männliche und n = 153 gesunde weibliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren) untersuchte sorgfältig den Einfluss einer wiederholten oralen Anwendung von Mirabegron in der indikationsgemäßen Dosis (50 mg einmal täglich) und zwei supratherapeutischen Dosen (100 und 200 mg einmal täglich) auf das QTcI-Intervall. Die supratherapeutischen Dosen stellen eine etwa 2,6- bis 6,5-fache Exposition im Vergleich zur therapeutischen Dosis dar. Als positive Kontrolle diente eine 400-mg-Moxifloxacin-Einzeldosis. Jede Dosierung von Mirabegron und Moxifloxacin wurde in getrennten Behandlungsarmen jeweils mit Placebokontrolle untersucht (paralleles Crossover-Design). Weder für Männer noch Frauen, die 50 bzw. 100 mg Mirabegron erhalten hatten, überschritt die Obergrenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls zu irgendeinem Zeitpunkt für die größte zeitangepasste mittlere Differenz zu Placebo in dem QTcI-Intervall 10 msec. Bei Frauen betrug die mittlere Differenz des QTcI-Intervalls gegenüber Placebo 5 Stunden nach der Anwendung von 50 mg Mirabegron 3,67 msec (Obergrenze des einseitigen 95%-KI: 5,72 msec) und bei Männern 2,89 msec (Obergrenze des einseitigen 95%-KI: 4,90 msec). Unter Mirabegron 200 mg überschritt das QTcI-Intervall bei Männern zu keinem Zeitpunkt 10 msec, während die Obergrenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls bei Frauen 0,5 bis 6 Stunden nach Anwendung 10 msec überschritt. Dabei

wurde die maximale Differenz gegenüber Placebo mit einem mittleren Effekt von 10,42 msec nach 5 Stunden erreicht (Obergrenze des einseitigen 95%-KI: 13,44 msec). Die Ergebnisse für QTcF und QTcI gehen mit denen für QTcI konform.

In dieser TQT-Studie erhöhte Mirabegron die Herzfrequenz im EKG, abhängig von der Dosierung, über den gesamten untersuchten Dosierungsbereich von 50 bis 200 mg. Die maximale mittlere Differenz der Herzfrequenz gegenüber Placebo reichte bei gesunden Probanden von 6,7 Schlägen pro Minute unter Mirabegron 50 mg bis 17,3 Schläge pro Minute unter Mirabegron 200 mg.

**Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit OAB**

Bei Patienten mit OAB (Durchschnittsalter: 59 Jahre), die in drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien einmal täglich Betmiga 50 mg erhielten, wurde bei der Herzfrequenz ein Anstieg der mittleren Differenz gegenüber Placebo von etwa 1 Schlag pro Minute und beim systolischen/diastolischen Blutdruck (SBD/DBD) von etwa 1 mmHg oder weniger beobachtet. Die Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck waren nach Behandlungsende reversibel.

**Einfluss auf den Augeninnendruck (IOP = intra-okular-pressure)**

100 mg Mirabegron einmal täglich erhöhte bei gesunden Probanden nach 56-tägiger Behandlung den Augeninnendruck nicht. In einer Phase-I-Studie, die bei 310 gesunden Probanden mittels Goldmann-Appplanationstonometrie den Einfluss von Mirabegron auf den IOP untersuchte, war 100 mg Betmiga im Vergleich zu Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die mittlere Veränderung vom Studienbeginn zum Tag 56, beim durchschnittlichen individuellen IOP nicht unterlegen. Die Obergrenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz zwischen Mirabegron 100 mg und Placebo betrug 0,3 mmHg.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Betmiga wurde in drei 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien untersucht bei Patienten mit überaktiver Blase mit den Symptomen imperativer Harndrang und hohe Miktionsfrequenz mit oder ohne Inkontinenz. Die Studien schlossen weibliche (72 %) und männliche (28 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren (Spanne: 18–95 Jahre) ein. Die Studienpopulation setzte sich zu etwa 48 % aus nicht mit Antimuskarinika vorbehandelten Patienten und zu etwa 52 % aus mit Antimuskarinika vorbehandelten Patienten zusammen. In einer Studie erhielten 495 Patienten eine aktive Kontrolltherapie (Tolterodin-Retardformulierung).

Die co-primären Wirksamkeitseindpunkte waren (1) Änderung der mittleren Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende und (2) Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen je 24 Stunden zwischen Studienbeginn und Behandlungsende (auf Grundlage von jeweils 3-tägigen Miktionstagebüchern). Mirabegron er-

zielte bei beiden co-primären Endpunkten und genauso bei sekundären Endpunkten statistisch signifikant größere Verbesserungen im Vergleich mit Placebo (siehe Tabellen 1 auf Seite 5 und 2 auf Seite 6).

Betmiga 50 mg einmal täglich war am ersten Messpunkt in Woche 4 wirksam und die Wirksamkeit blieb über den Behandlungszeitraum von 12 Wochen erhalten. Eine randomisierte, aktiv kontrollierte Langzeitstudie zeigte, dass die Wirksamkeit über den Behandlungszeitraum von 1 Jahr erhalten blieb.

**Subjektive Verbesserung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bewirkte die Behandlung der OAB-Symptome durch Mirabegron einmal täglich eine statistisch signifikante Verbesserung der folgenden Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo: Behandlungszufriedenheit und Beeinträchtigung durch Symptome.

**Wirksamkeit bei Patienten mit oder ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB**

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit und ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB nachgewiesen. Darüber hinaus war Mirabegron bei Patienten wirksam, die eine frühere Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten (siehe Tabelle 3 auf Seite 7).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Betmiga eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der „Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase“ und „Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Mirabegron resorbiert und erreicht bei gesunden Probanden die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit nimmt von 29 % nach einer Dosis von 25 mg auf 35 % nach einer Dosis von 50 mg zu. Die mittlere  $C_{max}$  und AUC stiegen über den Dosisbereich mehr als dosisproportional an. In der Gesamtpopulation der Männer und Frauen bewirkte eine Verdoppelung der Dosis von 50 mg auf 100 mg Mirabegron einen Anstieg der  $C_{max}$  und  $AUC_{tau}$  um etwa den Faktor 2,9 bzw. 2,6 und eine Vervierfachung der Dosis von 50 mg auf 200 mg Mirabegron einen Anstieg der  $C_{max}$  und  $AUC_{tau}$  um etwa den Faktor 8,4 bzw. 6,5. Steady-State-Konzentrationen werden bei einmal täglicher Anwendung von Mirabegron innerhalb von 7 Tagen erreicht. Die Mirabegron-Plasmaexposition im Steady-State ist bei einmal täglicher Anwendung etwa doppelt so hoch wie nach einer Einzeldosis.

Tabelle 1: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende in den gepoolten Studien

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>		
n	878	862
Mittlerer Ausgangswert	2,73	2,71
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,10	-1,49
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup> (95 %-KI)	-	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>		
n	1.328	1.324
Mittlerer Ausgangswert	11,58	11,70
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,20	-1,75
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup> (95 %-KI)	-	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.328	1.322
Mittlerer Ausgangswert	159,2	159,0
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	9,4	21,4
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup> (95 %-KI)	-	11,9 (8,3; 15,5)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.325	1.323
Mittlerer Ausgangswert	2,39	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,15	-0,26
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup> (95 %-KI)	-	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>		
n	858	834
Mittlerer Ausgangswert	2,42	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,98	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup> (95 %-KI)	-	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.324	1.320
Mittlerer Ausgangswert	5,61	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,29	-1,93
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup> (95 %-KI)	-	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.195	1.189
Mittlerer Ausgangswert	4,87	4,82
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	1,25	2,01
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup> (95 %-KI)	-	0,76 (0,52; 1,01)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>*</sup>

Gepoolt wurden die Studien 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) und 074 (Europa/NA).

<sup>†</sup> Kleinste-Quadrate-Mittelwert, adjustiert für Ausgangswert, Geschlecht und Studie.

<sup>\*</sup> Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, ohne Anpassung für Multiplizität.

<sup>#</sup> Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 2: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende in Studie 046, 047 und 074

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mira- begron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>							
N	291	293	300	325	312	262	257
Mittlerer Ausgangswert	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,41	-0,10	-	-0,34	-	-0,42
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	-	(-0,66; -0,03)	-	(-0,76; -0,08)
p-Wert	-	0,003 <sup>#</sup>	0,11	-	0,026 <sup>#</sup>	-	0,001 <sup>#</sup>
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>							
N	480	473	475	433	425	415	426
Mittlerer Ausgangswert	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,60	-0,25	-	-0,61	-	-0,42
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	-	(-0,98; -0,24)	-	(-0,76; -0,08)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>	0,11	-	0,001 <sup>#</sup>	-	0,015 <sup>#</sup>
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>							
N	480	472	475	433	424	415	426
Mittlerer Ausgangswert	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	11,9	12,6	-	11,1	-	12,4
95 %-Konfidenzintervall	-	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	-	(4,4; 17,9)	-	(6,3; 18,6)
p-Wert	-	< 0,001 <sup>#</sup>	< 0,001 <sup>*</sup>	-	0,001 <sup>#</sup>	-	< 0,001 <sup>#</sup>
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>							
N	480	472	473	432	425	413	426
Mittlerer Ausgangswert	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,09	-0,07	-	-0,11	-	-0,14
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	-	(-0,18; -0,04)	-	(-0,22; -0,06)
p-Wert	-	0,018 <sup>*</sup>	0,085	-	0,004 <sup>*</sup>	-	< 0,001 <sup>‡</sup>
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>							
N	283	286	289	319	297	256	251
Mittlerer Ausgangswert	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,35	-0,07	-	-0,43	-	-0,39
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	-	(-0,72; -0,15)	-	(-0,69; -0,08)
p-Wert	-	0,003 <sup>*</sup>	0,26	-	0,005 <sup>*</sup>	-	0,002 <sup>‡</sup>
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>							
N	479	470	472	432	424	413	426
Mittlerer Ausgangswert	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	-0,60	-0,42	-	-0,75	-	-0,59
95 %-Konfidenzintervall	-	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	-	(-1,20; -0,30)	-	(-1,01; -0,16)
p-Wert	-	0,005 <sup>*</sup>	0,050 <sup>*</sup>	-	0,001 <sup>*</sup>	-	0,007 <sup>‡</sup>
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Mittlerer Ausgangswert	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>†</sup>	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Mittlere Differenz zu Placebo <sup>†</sup>	-	0,66	0,55	-	0,8	-	0,83
95 %-Konfidenzintervall	-	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	-	(0,4; 1,3)	-	(0,41; 1,25)
p-Wert	-	0,001 <sup>*</sup>	0,008 <sup>*</sup>	-	< 0,001 <sup>*</sup>	-	< 0,001 <sup>*</sup>

<sup>†</sup> Kleinste Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht und geographische Region.

<sup>\*</sup> Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, ohne Anpassung für Multiplizität.

<sup>#</sup> Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

<sup>‡</sup> Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

Tabelle 3: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg
<b>Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB</b>					
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Mittlerer Ausgangswert	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Mittlere Differenz zu Placebo†	-	-0,57	-	-0,48	-0,10
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,81; -0,33)	-	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Mittlerer Ausgangswert	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Mittlere Differenz zu Placebo†	-	-0,74	-	-0,68	-0,20
95 %-Konfidenzintervall	-	(-1,01; -0,47)	-	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB, die die Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten</b>					
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Mittlerer Ausgangswert	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Mittlere Differenz zu Placebo†	-	-0,70	-	-0,76	-0,06
95 %-Konfidenzintervall	-	(-1,01; -0,38)	-	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Mittlerer Ausgangswert	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Mittlere Differenz zu Placebo†	-	-0,67	-	-0,59	-0,08
95 %-Konfidenzintervall	-	(-0,99; -0,36)	-	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Gepoolt wurden die Studien 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) und 074 (Europa/NA).

† Kleinste-Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht, Studie, Untergruppe und Untergruppe-Interaktion während der Behandlung für die gepoolten Studien und Kleinste-Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht, geographische Region, Untergruppe und Untergruppe-Interaktion während der Behandlung für Studie 046.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

#### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Die Einnahme einer 50-mg-Tablette zu einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt hatte eine Verringerung der  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron um 45 % bzw. 17 % zur Folge. Eine Mahlzeit mit niedrigem Fettgehalt bewirkte eine Reduktion der  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron um 75 % bzw. 51 %. In den Phase-III-Studien wurde Mirabegron mit oder ohne Nahrung verabreicht und erwies sich als sicher und wirksam. Entsprechend kann Mirabegron in der empfohlenen Dosierung mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### Verteilung

Mirabegron wird ausgedehnt verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ ) beträgt etwa 1.670 Liter. Mirabegron wird (zu etwa 71 %) an humane Plasmaproteine gebunden und zeigte eine mäßige Affinität für Albumin und saures Alpha-1-Glykoprotein. Mirabegron wird in Erythrozyten verteilt. *In-vitro* erreichte  $^{14}C$ -Mirabegron in Erythrozyten eine doppelt so hohe Konzentration wie im Plasma.

#### Biotransformation

Mirabegron wird über zahlreiche Wege metabolisiert, darunter Dealkylierung, Oxidation, (direkte) Glucuronidierung und Amid-Hydro-

lyse. Mirabegron ist nach einmaliger Anwendung von  $^{14}C$ -Mirabegron die hauptsächlich zirkulierende Verbindung. Im menschlichen Plasma wurden zwei wichtige Metaboliten nachgewiesen: beides sind Glucuronide der Phase 2, die 16 % bzw. 11 % der Gesamtexposition ausmachen. Diese Metaboliten sind nicht pharmakologisch aktiv.

Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien ist es unwahrscheinlich, dass Mirabegron den Metabolismus von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln hemmt, die über die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1 metabolisiert werden, da es die Aktivität dieser Enzyme in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt. Mirabegron hatte keine induzierende Wirkung auf CYP1A2 oder CYP3A. Es ist zu erwarten, dass Mirabegron keine klinisch relevante Hemmung von OTC-vermitteltem Arzneimitteltransport verursacht.

Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von Mirabegron hinweisen, zeigen *In-vivo*-Ergebnisse, dass diese Isoenzyme für die insgesamt Elimination eine begrenzte Rolle spielen. *In-vitro*- und

*Ex-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Butyrylcholinesterase, UGT und möglicherweise die Alkoholdehydrogenase (ADH) am Metabolismus von Mirabegron neben CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt sind.

#### CYP2D6-Polymorphismus

Bei gesunden Probanden, die genotypisch langsame Metabolisierer für CYP2D6-Substrate sind (als Surrogat für eine CYP2D6-Hemmung verwendet), war die mittlere  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  nach einmaliger Gabe von 160 mg schnell freisetzendem Mirabegron um 14 % bzw. 19 % höher als bei schnellen Metabolisierern. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein genetischer CYP2D6-Polymorphismus minimalen Einfluss auf die mittlere Mirabegron-Plasmaexposition hat. Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und bekannten CYP2D6-Inhibitoren werden nicht erwartet und wurden nicht untersucht. Bei gemeinsamer Anwendung mit einem CYP2D6-Inhibitor und bei Anwendung an Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Elimination

Die Gesamtkörper-Clearance ( $CL_{tot}$ ) aus dem Plasma beträgt etwa 57 l/h und die termi-



nale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) etwa 50 Stunden. Es wurde eine renale Clearance ( $CL_R$ ) von etwa 13 l/h gemessen, was fast 25 % der  $CL_{tot}$  entspricht. Die renale Elimination von Mirabegron erfolgt zusätzlich zur glomerulären Filtration vorwiegend über aktive tubuläre Sekretion. Die Exkretion von unverändertem Mirabegron über den Harn ist dosisabhängig und reicht von etwa 6,0 % nach einer Tagesdosis von 25 mg bis 12,2 % nach einer Tagesdosis von 100 mg. Nach Anwendung von 160 mg  $^{14}C$ -Mirabegron an gesunden Probanden wurden etwa 55 % der radioaktiv markierten Substanz im Urin und 34 % im Stuhl nachgewiesen. Unverändertes Mirabegron machte 45 % der Radioaktivität im Urin aus, was auf das Vorliegen von Metaboliten hinweist. Im Stuhl war der größte Teil der Radioaktivität auf unverändertes Mirabegron zurückzuführen.

Alter

Die  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron und seiner Metaboliten war nach mehrmaliger oraler Anwendung an älteren Probanden ( $\geq 65$  Jahre) der bei jüngeren Probanden (18–45 Jahre) vergleichbar.

Geschlecht

$C_{max}$  und AUC sind bei Frauen etwa 40 % bis 50 % höher als bei Männern. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei  $C_{max}$  und AUC werden auf Unterschiede beim Körpergewicht und bei der Bioverfügbarkeit zurückgeführt.

Ethnische Abstammung

Die Pharmakokinetik von Mirabegron wird durch die ethnische Abstammung nicht beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Anwendung einer 100-mg-Betmiga-Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR gemäß MDRD-Formel 60 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stiegen die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion um 6 % bzw. 31 % an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stiegen  $C_{max}$  und AUC um 23 % bzw. 66 % an. Bei Probanden mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) waren die mittlere  $C_{max}$  und AUC um 92 % bzw. 118 % erhöht. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Anwendung einer 100-mg-Betmiga-Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) stiegen die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Leberfunktion um 9 % bzw. 19 % an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) stiegen die mittleren  $C_{max}$ - und AUC-Werte um 175 % bzw. 65 %. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die in präklinischen Studien identifizierten Zielorgane für toxische Wirkungen stehen im Einklang mit den klinischen Beobachtungen. Bei Ratten wurden ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und hepatozytäre Veränderungen (Nekrosen und Abnahme von Glykogen-Partikeln) festgestellt. Bei Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen wurde eine Beschleunigung der Herzfrequenz beobachtet. *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität und zur Kanzerogenität zeigten kein genotoxisches oder kanzerogenes Potential.

Unter subletalen Dosen (äquivalente Humandosis um den Faktor 19 höher als die maximale beim Menschen empfohlene Dosis [MHRD]) wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Die wichtigsten Ergebnisse aus Studien zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen waren Missbildungen des Herzens (Aortendilatation, Kardiomegalie), die unter einer 36fach höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition auftraten. Darüber hinaus wurden bei Kaninchen unter einer 14fach höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition Missbildungen der Lungen (fehlender akzessorischer Lungenlappen) und vermehrte Verluste nach der Implantation beobachtet. Bei Ratten wurden unter einer systemischen Exposition in Höhe des 22fachen der unter der MHRD erzielten Exposition reversible Auswirkungen auf die Ossifikation festgestellt (gewellte Rippen, verzögerte Ossifikation, Abnahme der Anzahl von ossifizierten Sternebrae, Metacarpi oder Metatarsi). Die beobachtete embryofetale Toxizität trat unter für die Muttertiere toxischen Dosen auf. Es wurde gezeigt, dass die bei Kaninchen beobachteten kardiovaskulären Missbildungen über eine Aktivierung der Beta-1-Adrenozeptoren vermittelt waren.

Mit radioaktiv markiertem Mirabegron durchgeführte Pharmakokinetik-Studien zeigten, dass die Muttersubstanz und/oder ihre Metaboliten in die Milch von Ratten ausgeschieden wurden und dort 4 Stunden nach der Anwendung eine um den Faktor 1,7 höhere Konzentration als im Plasma erreichten (siehe Abschnitt 4.6).

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern

- Macrogol
- Hypolose
- Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug Betmiga 25 mg Retardtabletten

- Hypromellose
- Macrogol
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)
- Eisen(III)-oxid (E172)

Filmüberzug Betmiga 50 mg Retardtabletten

- Hypromellose
- Macrogol
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre  
 Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu-Alu-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oder 200 Tabletten.

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Polypropylen-(PP)-Schnappdeckeln und einem Kieselgel-Trockenmittel und 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Astellas Pharma Europe B.V.  
 Sylviusweg 62  
 2333 BE Leiden  
 Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/809/001–018

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

03/2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 ( S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdoku ment</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>Beispiel für HTA-Doku ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**  
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
hn/nr (2017-07)

**Datum:**  
4. Oktober 2018

### Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**  
**- Festbetragsgruppenbildung**  
**- Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3**  
**(Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Mirabegron“)**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 22. Oktober 2018**  
**um 15:00 Uhr**  
**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**Wegelystraße 8**  
**10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **12. Oktober 2018** per E-Mail ([festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen