

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Mirabegron (Betmiga)*

Astellas Pharma GmbH

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.05.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit .....	11
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität .....	12
Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit .....	15
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
AR	Adrenozeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
OAB-q	<i>Overactive Bladder - Questionnaire</i>
OR	Odds Ratio
PPBC	<i>Patient Perception of Bladder Condition</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
ÜAB	Überaktive Blase
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Astellas Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Reinhard Tuschl
<b>Position:</b>	Head of Market Access
<b>Adresse:</b>	Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 89 4544 1493
<b>Fax:</b>	+49 (0) 89 4544 5493
<b>E-Mail:</b>	reinhard.tuschl@astellas.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Astellas Pharma Europe B.V.
<b>Anschrift:</b>	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Mirabegron</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Betmiga</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>G04BD12</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Mirabegron ist ein selektiver  $\beta_3$ -AR-Agonist und damit der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. Dieser neue therapeutische Ansatz zielt auf die sympathische Innervation der Harnblase und bewirkt deren Entspannung in der Speicherphase.

Unter den bereits zugelassenen medikamentösen Therapien der ÜAB gilt bislang die Substanzgruppe der Anticholinergika als Mittel der ersten Wahl.

- Anticholinergika setzen durch kompetitive Hemmung cholinergischer Rezeptoren und die dadurch bedingte Senkung der Detrusorüberaktivität die parasympathische Aktivität herab. Das ubiquitäre Auftreten cholinergischer Rezeptoren im Körper kann jedoch auch zu zahlreichen unerwünschten Effekten und Nebenwirkungen in anderen Organsystemen führen.
- Im Gegensatz dazu, setzt Mirabegron bei der sympathischen Kontrolle der Blasenmuskulatur während der Speicherphase an. Eine Stimulation der  $\beta_3$ -AR führt zur Relaxation der Blase.
- Da Mirabegron spezifisch  $\beta_3$ -AR stimuliert, zeigt es ein gegenüber den Anticholinergika verbessertes Verträglichkeitsprofil.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können.	20. Dezember 2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen	Tolterodin 4mg retard
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Astellas hat aus den vom G-BA in seinem Schreiben vom 29.08.2013 genannten Wirkstoffen Tolterodin als zVT ausgewählt. Dabei erscheint die Darreichungsform Tolterodin 4mg retard als am besten geeignet. Dies begründet sich wie folgt:

Wie der G-BA selbst im Beratungsgespräch dargelegt hat, gibt es keine belastbare Evidenz, dass einer der sieben im Indikationsgebiet der ÜAB zugelassenen Wirkstoffe den anderen signifikant überlegen ist. Entscheidend für die Auswahl ist, dass neuere Antimuskarinika und die einmal täglich Gaben besser verträglich und möglicherweise wirksamer bei ÜAB-Symptomen sind als ältere Substanzen und Mehrfachgaben.

Retardformulierungen weisen im Vergleich zu nicht-retardierten Formulierungen eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit, insbesondere auch ein geringeres Risiko für das Auftreten von Mundtrockenheit auf.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

In nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse pro Endpunkt aufgeführt. Subgruppenergebnisse werden dabei wie folgt interpretiert: Liegt ein Beleg für Interaktion ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vor, werden die Zusatznutzenergebnisse ausschließlich für die Subgruppen diskutiert und angegeben. Lediglich in den Fällen, in denen die Ergebnisse gleichgerichtet in den jeweiligen Subgruppen sind, werden in Klammern auch die resultierenden Zusatznutzenkategorien für die Gesamtpopulation mit aufgeführt. Liegt ein Hinweis auf Interaktion vor ( $0,05 \leq p$ -Wert  $< 0,02$ ), werden die Subgruppenergebnisse dargestellt, der Zusatznutzen wird aber auf Ebene der Gesamtpopulation eingestuft.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit

<b>Endpunkt</b>	<b>Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Interaktions- p-Wert (wenn <math>p &lt; 0,2</math>)</b>
	<b>Hedges' g [95% KI], p-Wert</b>		
Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,14 [-0,21;-0,06], $p < 0,001$	Beleg für geringen Zusatznutzen	-
Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,10 [-0,20;0,002], $p = 0,055$	kein Zusatznutzen	-
Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,08 [-0,19;0,02], $p = 0,124$	kein Zusatznutzen	-
Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden	-0,04 [-0,11;0,04], $p = 0,351$	kein Zusatznutzen	-
Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,09 [-0,17;-0,01], $p = 0,027$	Beleg für geringen Zusatznutzen	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität

Endpunkt	Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta- Analyse)  Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Interaktions- p-Wert  (wenn $p < 0,2$ )
<b>EQ-5D (visuelle Analogskala)</b>	0,05 [-0,08;0,18], p=0,47	kein Zusatznutzen	-
<b>OAB-q Fragebogen</b> – <i>Symptom Bother Score</i>			
Männer	-0,06 [-0,19;0,07], p=0,35	kein Zusatznutzen	0,15
Frauen	0,00 [-0,24;0,25], p=0,97		
	-0,09 [-0,24;0,06], p=0,25		
–Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt ( <i>total HRQL</i> )		kein Zusatznutzen	0,15
Männer	0,07 [-0,05;0,20], p=0,26		
Frauen	-0,03 [-0,28;0,21], p=0,78		
	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13		
– Krankheitsbewältigung ( <i>Coping</i> )		kein Zusatznutzen	0,12
Männer	0,03 [-0,28;0,21], p=0,78		
Frauen	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13		
	0,03 [-0,10;0,16], p=0,64		
– Betroffenheit ( <i>Concern</i> )		kein Zusatznutzen	0,021
Männer	0,11 [-0,01;0,24], p=0,08	kein Zusatznutzen	
Frauen	-0,07 [-0,31;0,18], p=0,58	kein Zusatznutzen	
	0,19 [0,03;0,34], p=0,016		
– Schlaf ( <i>Sleep</i> )	0,06 [-0,07;0,19], p=0,35	kein Zusatznutzen	-
– Soziale Einschränkung ( <i>Social</i> )		kein Zusatznutzen	0,17
Männer	0,08 [-0,05;0,21], p=0,21		
Frauen	-0,06 [-0,30;0,19], p=0,65		
	0,14 [-0,01;0,29], p=0,08		

(Fortsetzung)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta- Analyse)  Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Interaktions- p-Wert (wenn $p < 0,2$ )
<b>PPBC Score</b>	0,02 [-0,13;0,18], p=0,78		
Männer	0,28 [0,02;0,53], p=0,033	kein Zusatznutzen	0,005
Frauen	-0,08 [-0,24;0,30], p=0,30	kein Zusatznutzen	
< 65 Jahre	-0,11 [-0,28;0,06], p=0,19	kein Zusatznutzen	0,035
≥ 65 Jahre	0,25 [0,03;0,47], p=0,029	kein Zusatznutzen	

(Fortsetzung)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta- Analyse)  Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Interaktions- p-Wert  (wenn $p < 0,2$ )
<b>King's Health Questionnaire</b>			
– Domain 1 (allgemeine Gesundheit)	-0,07 [-0,18;0,03], p=0,18	kein Zusatznutzen	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	-0,17 [-0,32;-0,03], p=0,02	kein Zusatznutzen	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	0,14 [-0,02;0,30], p=0,08	kein Zusatznutzen	-
– Domain 3 (Einschränkung im Alltag)	-0,07 [-0,20;0,07], p=0,33	kein Zusatznutzen	0,116
Männer	0,08 [-0,13;0,30], p=0,45		
Frauen	-0,12 [-0,24;0,01], p=0,07		
– Domain 4 (körperliche Einschränkung)	-0,08 [-0,21;0,05], p=0,23	kein Zusatznutzen	-
– Domain 5 (soziale Einschränkung)	-0,04 [-0,14;0,07], p=0,51	kein Zusatznutzen	-
– Domain 6 (persönliche Beziehungen)	0,05 [-0,07;0,17], p=0,43	kein Zusatznutzen	-
– Domain 7 (Gefühlszustand)	-0,07 [-0,17;0,04], p=0,22	kein Zusatznutzen	0,166
< 65 Jahre	-0,12 [-0,25;0,01], p=0,08		
≥ 65 Jahre	0,04 [-0,14;0,23], p=0,64		
– Domain 8 (Schlaf/Energie)	-0,10 [-0,21;0,01], p=0,07	kein Zusatznutzen	-
– Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)	0,01 [-0,09;0,12], p=0,83	kein Zusatznutzen	-
– Domain 10 (Symptome)	+0,00 [-0,15;0,16], p=0,95	kein Zusatznutzen	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

&amp; Wegen zu hoher Heterogenität ist keine Meta-Analyse sinnvoll, deshalb werden die Einzelergebnisse pro Studie berichtet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit

Endpunkt	Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer  OR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Interaktions-p-Wert  wenn p<0,2
Unerwünschte Ereignisse  < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	0,79 [0,67;0,93], p=0,005 0,86 [0,71;1,05], p=0,14 0,67 [0,51;0,89], p=0,006	Beleg für geringen Zusatznutzen	0,159
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse  Männer Frauen	1,02 [0,56;1,84], p=0,95 3,42 [0,92;12,73], p=0,07 0,64 [0,32;1,31], p=0,22	(kein Zusatznutzen/-schaden) kein Zusatznutzen/-schaden kein Zusatznutzen/-schaden	0,029
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,99 [0,66;1,49], p=0,96	kein Zusatznutzen/-schaden	-
Todesfälle	keine Meta-Analyse durchgeführt	kein Zusatznutzen/-schaden	-
Mundtrockenheit  < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	0,31 [0,16;0,59], p<0,001 0,44 [0,26;0,74], p=0,002 0,16 [0,08;0,34], p<0,001	(Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen) Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	0,034
Obstipation	0,94 [0,57;1,54], p=0,80	kein Zusatznutzen/-schaden	-
Kopfschmerz	1,24 [0,77;2,00], p=0,38	kein Zusatznutzen/-schaden	-
Harnwegsinfekt/Zystitis	0,69 [0,46;1,04], p=0,07	kein Zusatznutzen/-schaden	-
Harnverhalt	0,74 [0,09;5,96], p=0,78	kein Zusatznutzen/-schaden	-
Hypertonie  Männer Frauen	0,86 [0,57;1,29], p=0,46 0,55 [0,28;1,10], p=0,09 1,07 [0,66;1,75], p=0,77	kein Zusatznutzen/-schaden	0,123

(Fortsetzung)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit (Fortsetzung)

<b>Endpunkt</b>	<b>Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Interaktions-p-Wert</b> wenn $p < 0,2$
	<b>OR</b> <b>[95% KI], p-Wert</b>		
Kardiale Arrhythmie	0,87 [0,54;1,40], p=0,57	kein Zusatznutzen/-schaden	0,189
< 65 Jahre	1,15 [0,60;2,20], p=0,48		
≥ 65 Jahre	0,60 [0,29;1,24], p=0,17		
Schwindel	0,88 [0,44;1,76], p=0,717	kein Zusatznutzen/-schaden	0,081
Männer	2,53 [0,70;9,11], p=0,155		
Frauen	0,59 [0,22;1,63], p=0,31		

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### Mittlere Harnfrequenz pro 24 Stunden

Der Zusatznutzen für Mirabegron bezüglich dieses Hauptsymptoms der ÜAB besteht in einer Verringerung der mittleren Harnfrequenz pro 24 Stunden. Aus der Meta-Analyse der vier relevanten Studien ergab sich eine statistisch signifikante absolute Verringerung der mittleren Harnfrequenz um 0,32 (95%-Konfidenzintervall: -0,51; -0,14) Episoden pro 24 Stunden gegenüber der zVT Tolterodin. Der Patient nimmt diese Verringerung unmittelbar wahr. Die Schwere der Symptomatik wird dabei patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen, unter anderem abhängig von der Schwere der Ausprägung des Symptoms beim Patienten, der psychischen und physischen Konstitution, Komorbiditäten und Vortherapien. Deshalb wird der Endpunkt als Morbiditäts-Endpunkt bezüglich seines Schweregrades zwischen „schwerwiegend“ und „nicht schwerwiegend“ eingestuft. Dies rechtfertigt insgesamt einen **geringen Zusatznutzen**. Es handelt sich um einen **Beleg**, da der Effekt durch ein statistisch signifikantes Ergebnis der Meta-Analyse aus vier hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial abgesichert ist.

### **Mittlere nächtliche Harnfrequenz**

Der Zusatznutzen für Mirabegron bezüglich dieses wichtigen Symptoms der ÜAB besteht in einer Verringerung der mittleren nächtlichen Harnfrequenz. Aus der Meta-Analyse der vier relevanten Studien ergab sich eine statistisch signifikante absolute Verringerung der mittleren Harnfrequenz um 0,08 (95%-Konfidenzintervall: -0,61; -0,004) Episoden pro 24 Stunden gegenüber der zVT Tolterodin. Der Patient nimmt diese Verringerung unmittelbar wahr. Die Schwere der Symptomatik wird patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen, unter anderem abhängig von der Schwere der Ausprägung des Symptoms beim Patienten, psychischer und physischer Konstitution, Komorbiditäten und Vortherapien. Deshalb wird der Endpunkt als Morbiditäts-Endpunkt zwischen „schwerwiegend“ und „nicht schwerwiegend“ eingestuft. Dies rechtfertigt einen **geringen Zusatznutzen**. Es handelt sich um einen **Beleg**, da der Effekt durch ein statistisch signifikantes Ergebnis der Meta-Analyse aus vier hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial abgesichert ist.

### **OAB-q: Betroffenheit**

Bezüglich der Dimension „Betroffenheit“ (*concern*) des Lebensqualitätsinstruments OAB-q ergab sich aus der Meta-Analyse ein statistisch nicht signifikanter Effekt von 0,11 (Hedges' *g*; 95%-Konfidenzintervall: -0,01; 0,24) zugunsten von Mirabegron. Das heißt, dass die Betroffenheit bezüglich der ÜAB-Symptome im Behandlungsverlauf unter Mirabegron stärker zurückging als unter Tolterodin. Bei gleichzeitigem Beleg für eine Wechselwirkung bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ zeigte sich bei den Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron (Hedges' *g* = 0,19, 95%-Konfidenzintervall: 0,03; 0,34). Bei Männern lag ein statistisch nicht signifikanter Effekt vor. Damit ist der Subgruppeneffekt bezüglich des Geschlechtes nicht gleichgerichtet. Da der Effekt nur in der Subgruppe der Frauen und nur in dieser einen Dimension des OAB-q aufgetreten ist, er außerdem hinsichtlich der Größenordnung nur von fraglicher Relevanz für die Patientinnen ist und auf dem Ergebnis nur einer Studie beruht, wird daraus **kein Zusatznutzenbeleg** für Mirabegron abgeleitet.

### **PPBC**

Bezüglich des Lebensqualitätsinstruments PPBC zeigte sich aus der Meta-Analyse ein statistisch nicht signifikanter Effekt von 0,02 (Hedges' *g*; 95%-Konfidenzintervall: -0,13; 0,18). Bei gleichzeitigem Beleg für eine Wechselwirkung sowohl bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ als auch bezüglich des Merkmals „Alter“ zeigte sich bei Männern und bei älteren Patienten (Patienten, die mindestens ihr 65. Lebensjahr vollendet hatten) jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron (Männer: Hedges' *g* = 0,28, 95%-Konfidenzintervall: 0,02; 0,53; ältere Patienten: Hedges' *g* = 0,25, 95%-Konfidenzintervall: 0,03; 0,47). In den jeweils alternativen Subgruppen (Frauen; jüngere Patienten) lagen statistisch nicht signifikante Effekte vor. Damit sind die Subgruppeneffekte bezüglich beider

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Merkmale jeweils nicht gleichgerichtet. Da der Effekt in diesen beiden Subgruppen bezüglich Hedges' g nur von fraglicher Relevanz für die Patienten ist und außerdem auf dem Ergebnis nur einer Studie beruht, für die der Endpunkt PPBC hohes Verzerrungspotenzial besitzt, wird daraus jeweils **kein Zusatznutzenbeleg** für Mirabegron abgeleitet.

**Unerwünschte Ereignisse**

Der meta-analytische Effektschätzer für die Senkung der gesamten Nebenwirkungshäufigkeit unter Mirabegron ergibt ein statistisch signifikantes Odds Ratio von 0,79 (95%-Konfidenzintervall 0,67; 0,93). Es handelt sich um eine relevante Vermeidung anderer, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, die von daher einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Da der Effekt zugunsten von Mirabegron bei schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht in vergleichbarem Ausmaß auftritt, bezieht sich die Verringerung in der Gesamtschau folglich überwiegend auf leichte Nebenwirkungen. Außerdem ist durch die Quantifizierung der Unterschiede in den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zwischen Mirabegron und Tolterodin festzustellen, dass der Effekt hauptsächlich durch das verringerte Auftreten der Mundtrockenheit unter Mirabegron vermittelt wird. Insofern besitzt dieser Endpunkt unterstützenden Charakter für den Beleg eines Zusatznutzens durch verringerte Mundtrockenheit (siehe die nachfolgende Diskussion). Er rechtfertigt damit einen **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen**.

**Mundtrockenheit**

Die Mundtrockenheit ist eine bekannte, typische Nebenwirkung des Tolterodins und generell der Wirkstoffklasse der Anticholinergika. Sie ist eine wesentliche Ursache für Therapieabbrüche, insgesamt niedrige Adhärenz und Therapiezufriedenheit unter Anticholinergika. Bei der Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit mit einem meta-analytisch geschätzten Odds Ratio von 0,31 (95%-Konfidenzintervall: 0,16; 0,59) handelt es sich um eine bedeutsame Vermeidung anderer, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, die von daher einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt.

Da ein Beleg auf einen Subgruppeneffekt bezüglich des Alters für die Häufigkeit der Mundtrockenheit vorliegt, wurden die beiden Subgruppen bezüglich des Alters separat meta-analytisch dargestellt. Es ergab sich in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich einer Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit unter Mirabegron, der bei den jüngeren Patienten (diejenigen, die noch nicht das 65. Lebensjahr vollendet haben) etwas geringer ausfällt. Dabei überlappen die Konfidenzintervalle beider Subgruppenschätzer und rechtfertigen jeweils auch separat bezüglich des Ausmaßes einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Effekt zugunsten von Mirabegron ist also bezüglich der Alters-Subgruppen gleichgerichtet, weshalb für die gesamte Zielpopulation ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Mirabegron vorliegt.

### **Weitere Endpunkte**

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen weiteren Zusatznutzen oder -schaden.

### **Zusammenfassung**

Damit ergibt sich für **Mirabegron** in der **Gesamtschau** unter Abwägung der belegten positiven Effekte und unter Berücksichtigung der Schwere der Grunderkrankung ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten, die unter dem Syndrom der überaktiven Blase leiden.

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

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

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

Mirabegron wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency, (EMA)*) für die „symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit ÜAB auftreten können“, zugelassen. Innerhalb dieses zugelassenen Anwendungsgebietes gibt es keine Beschränkungen auf bestimmte Patientengruppen.

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

- Die gegenwärtige medikamentöse „*first-line* Therapie“ zur Behandlung des ÜAB-Syndroms sind Anticholinergika, die die parasymphatische Aktivität herabsetzen. Das ubiquitäre Auftreten cholinergischer Rezeptoren im Körper bedingt jedoch zahlreiche unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen auch in anderen Organsystemen. In deren Folge kommt es zu frühen Therapieabbrüchen und dadurch zu geringem Therapieerfolg, welcher mit einer herabgesetzten Lebensqualität für die Patienten einhergehen kann.
- Im Gegensatz zum bisherigen Wirkprinzip, der Herabsetzung der parasymphatischen Aktivität durch kompetitive Hemmung cholinergischer Rezeptoren und dadurch Senkung der Detrusorüberaktivität, agiert Mirabegron in der sympathischen Kontrolle der Speicherphase durch Stimulation der  $\beta_3$ -AR für die Blasenrelaxation.
- Da Mirabegron spezifisch  $\beta_3$ -AR stimuliert, zeigt es bei stärkerer Wirksamkeit ein gegenüber den Anticholinergika verbessertes Verträglichkeitsprofil. Besonders die für Anticholinergika typische Mundtrockenheit konnte durch Mirabegron deutlich verringert werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Durch das verbesserte Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit kann eine höhere Therapieadhärenz erwartet und in Folge unmittelbar ein anhaltend verbesserter Therapieeffekt erzielt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen	7.421.997
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	7.421.997
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen	633,49	4.701.728.621,96
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt.			

*Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
4.701.728.621,96

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	633,49	4.701.728.621,96
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
4.701.728.621,96

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen	Tolterodin retard (4 mg Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	360,23	2.673.645.670,32
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt.</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

In der Fachinformation von Betmiga werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Es sind keine langfristigen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Es ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Während der Therapie mit Mirabegron sind Warnhinweise bezüglich eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Hypertonie und kongenitaler/erworbener QT-Verlängerung zu beachten. Die Maßnahmen können im Rahmen der ambulanten Versorgung durchgeführt werden. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten. Detaillierte Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation sind in Abschnitt 3.4.1 aufgeführt.

Der Annex IIb des EPAR von Betmiga enthält folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

- Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.

Weiterhin enthält der Annex IIc des EPAR von Betmiga folgende sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, durchzuführen. Der aktualisierte RMP ist mit dem nächsten regelmäßig aktualisierten Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels (*periodic safety update report*) einzureichen, sowie auch:
  - wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikozuspezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
  - nach Aufforderung durch die EMA.
- Der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels muss den Standardvorgaben folgen.

Der EPAR von Betmiga enthält keinen Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels).

Die detaillierten Maßnahmen des RMP sind in Abschnitt 3.4.4 aufgeführt. Alle empfohlenen Routineaktivitäten zur Risikominimierung gemäß EU-RMP wurden umgesetzt, es wurden keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung empfohlen.

Neben den Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten ist gemäß Pharmakovigilanzplan die Durchführung einer *Post-Authorization Safety Study* zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen bei ÜAB-Patienten, die Mirabegron oder eine andere Behandlung (Anticholinergika) erhalten, geplant. Weitere Schwerpunkte der Auswertung werden ältere Patienten (> 65 Jahre) und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko sein. Es ist geplant, den Bericht zur Zwischenauswertung im Juni 2018, und den Bericht zur Endauswertung im Juni 2019 der EMA zu übermitteln.