

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirabegron (Betmiga)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.05.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Mirabegron (Takasu et al., 2007)	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Innervation des unteren Harntraktes. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012).....	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung des anticholinergen und noradrenergen Wirkmechanismus im Detrusor. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012)	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AR	Adrenozeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
β_3 -Adrenozeptor	Adrenozeptor Subtyp 3
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDPE	<i>High-density polyethylene</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
M ₁ –M ₅	Subtypen 1–5 der Muskarinrezeptoren
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
NA	Noradrenalin
PZN	Pharmazentralnummer
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
ÜAB	Überaktive Blase
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mirabegron
Handelsname:	Betmiga
ATC-Code:	G04BD12

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10147477	EU/1/12/809/003	25 mg	30 Retardtabletten
10147508	EU/1/12/809/004	25 mg	50 Retardtabletten
10147514	EU/1/12/809/006	25 mg	100 Retardtabletten
10147537	EU/1/12/809/010	50 mg	30 Retardtabletten
10147543	EU/1/12/809/011	50 mg	50 Retardtabletten
10147572	EU/1/12/809/013	50 mg	100 Retardtabletten

HDPE = High-density polyethylene

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Mirabegron ist ein selektiver β_3 -Adrenozeptor(AR)-Agonist und damit der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse in der Indikation der überaktiven Blase (ÜAB).

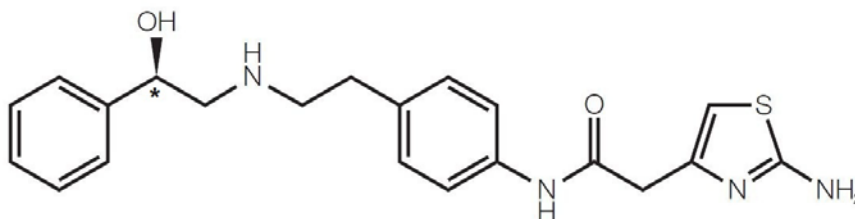


Abbildung 1: Strukturformel von Mirabegron (Takasu et al., 2007)

Ursachen der ÜAB können neurogen, myogen oder idiopathisch bedingt sein (Banakhar et al., 2012). Bei der normalen Miktion wird Acetylcholin von parasymphathischen Nerven freigesetzt und stimuliert über M_2 - und M_3 -Rezeptoren (Muskarinrezeptoren) eine Detrusorkontraktion, die zur gewollten Blasenentleerung führt. Bei der ÜAB liegt eine Detrusorüberaktivität vor, die dadurch gekennzeichnet ist, dass Kontraktionen mit Inkontinenz (ÜAB nass zu einem Drittel) oder ohne Inkontinenz (ÜAB trocken zu zwei Dritteln) ungewollt in der Füll- bzw. Speicherphase der Blase ablaufen (Abrams, 2003). Der imperative Harndrang stellt per Definition das Leitsymptom der ÜAB dar.

Der Wirkmechanismus von Mirabegron wird im folgenden Abschnitt vereinfacht anhand der schematischen Beschreibung des Zusammenspiels sympathischer, parasympathischer und somatischer Nervenaktivitäten bei der Kontrolle des unteren Harntraktes dargestellt.

Die Harnblase wird vom sympathischen wie auch vom parasympathischen Nervensystem gesteuert (Ursino et al., 2009). Das vegetative Nervensystem interagiert dabei mit somatisch innervierter, willkürlich steuerbarer Muskulatur im Bereich Beckenboden und externem Schließmuskel.

Eine schematische Darstellung der Innervation des unteren Harntraktes zeigt Abbildung 2.

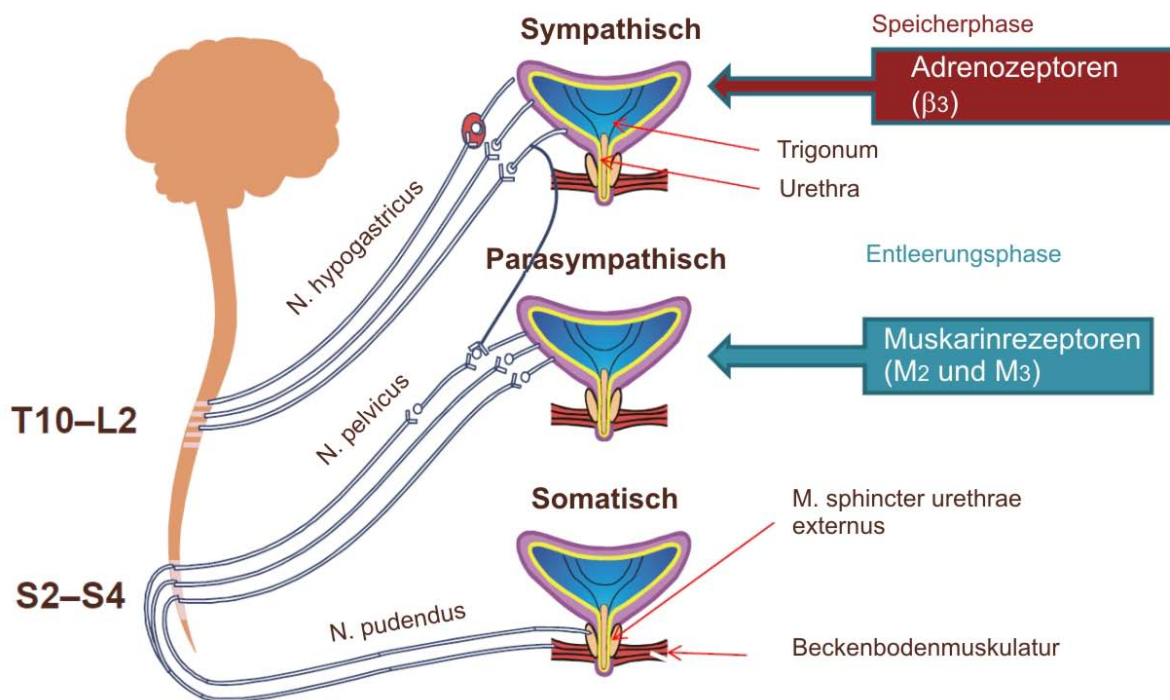


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Innervation des unteren Harntraktes. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012)

Der neue therapeutische Ansatz mit Mirabegron als β_3 -AR-Agonist zielt auf die sympathische Innervation der Harnblase, die – gesteuert über hypogastrische Nerven – zur Entspannung in der Speicherphase führt. In der menschlichen Blase existiert eine mit 97% beherrschende Biosynthese über messenger-Ribonucleinsäure (mRNA) für β_3 -AR neben nur 1,5% für β_1 - bzw. 1,4% für β_2 -AR-Subtypen. Die Blasenmuskelrelaxation wird ausschließlich über den β_3 -AR vermittelt (Ursino et al., 2009).

Die Signalübertragung in sympathischen Nerven erfolgt mittels Noradrenalin (NA), welches an α - und β -AR bindet. Die Stimulation der α_1 -AR führt zur Kontraktion des Musculus sphincter urethrae internus und damit zum Verschluss der Harnblase, während die Stimulation der β_3 -AR eine Relaxation der glatten Muskulatur hervorruft.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mirabegron bindet selektiv und mit hoher Affinität an β_3 -AR. *In vitro* zeigte Mirabegron eine 105-fach höhere Affinität zum β_3 -AR als zum β_1 -AR bzw. eine 33-fach höhere Affinität zum β_3 -AR als zum β_2 -AR. Die intrinsischen Aktivitäten von Mirabegron relativ zum vollen Ansprechen durch den reinen Agonisten Isoproterenol waren 0,1 für humane β_1 -AR, 0,2 für humane β_2 -AR und 0,8 für humane β_3 -AR (EMA, 2012, FDA, 2012).

In vitro an isolierten glatten Blasenmuskelzellen der Ratte zeigte Mirabegron konzentrationsabhängig einen relaxierenden, voll agonistischen Effekt. *In vivo*, an Ratten, zeigte Mirabegron dosisabhängig eine Zunahme des Miktionsvolumens (Hatanaka et al., 2013b). Ebenfalls dosisabhängig nahm der Druck in der Blase in der Ruhephase ab und die Anzahl der Kontraktionen, die nicht zur Entleerung führen, wurde reduziert. Dabei wurden Miktionskraft, Miktionsvolumen oder Restharnbildung nicht negativ beeinflusst. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse im Vergleich mit den Anticholinergika so, dass Mirabegron die Speicherphase der Blase fördert (Hatanaka et al., 2013a).

Die Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit belegen, dass Mirabegron, die aufgrund seiner präklinischen Eigenschaften erwarteten Effekte bei der Anwendung am Patienten entsprechend bestätigt hat. Umfangreiche Daten nach 12 Wochen Beobachtung, aber auch Langzeitdaten nach 52 Wochen, belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit gleichermaßen (Khullar et al., 2013, Chapple et al., 2013).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mirabegron wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency* (EMA)) für folgende Indikation zugelassen: „Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können.“ (EMA, 2012).

Die Anwendungsgebiete der anderen in Deutschland zur Behandlung der ÜAB zugelassenen Arzneimittel sind gleichartig. Das heißt, dass jeder der im Folgenden diskutierten Wirkstoffe in der pharmakologischen Behandlung der ÜAB analog zu Mirabegron eingesetzt werden kann.

Unter den medikamentösen Therapien für die Indikation der ÜAB stellt die Substanzgruppe der Anticholinergika die Therapie der ersten Wahl dar (DGGG, 2010). In den relevanten Leitlinien wird meist nur die Klasse der Anticholinergika allgemein zur Behandlung der ÜAB empfohlen und selten ein bestimmter Wirkstoff hervorgehoben (DGG, 2009, Klingler et al., 2009, DGGG, 2010, Gormley et al., 2012, Thüroff et al., 2011). Die Gruppe umfasst

Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin sowie Trospiumchlorid.

Ferner ist Flavoxat „zur symptomatischen Behandlung von Pollakisurie, imperativem Harndrang und Dranginkontinenz“ zugelassen. Flavoxat besitzt sowohl eine geringe anticholinerge als auch eine direkte spasmolytische Wirkung auf die glatte Harnblasenmuskulatur (Recordati Pharma GmbH, 2012). Die S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) sieht jedoch „den Effekt der Substanz auf die zystomanometrische Blasenkapazität geringer ausgeprägt als bei den reinen Anticholinergika (DGG, 2009). Zu den Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit und verschwommenes Sehen“. Die DGG stellt daher in ihrer S2-Leitlinie fest, dass „Flavoxat keinen Vorteil gegenüber den reinen Anticholinergika besitzt (\"Evidenz\"grad Ib, Empfehlungsklasse A)“ (DGG, 2009).

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sieht keine hinreichende Evidenz dafür, dass bestimmte Anticholinergika anderen hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik der ÜAB überlegen sind (KBV, 2013). Dem entspricht auch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (G-BA, 2013).

Die etablierte pharmakologische *first-line* Therapie mit Anticholinergika wirkt über eine mehr oder weniger selektive kompetitive Blockade der M₂- und M₃-Rezeptoren des Detrusormuskels für Acetylcholin, das von parasymphatisch aktivierten Nerven (neurogene Quelle) freigesetzt wird. In der menschlichen Harnblase wurden Muskarinrezeptor-Subtypen M₂ (zu ca. zwei Dritteln) und M₃ (zu ca. einem Drittel) gefunden; dennoch sind die M₃-Rezeptoren hauptsächlich verantwortlich für die miktionsbegleitende Kontraktion. Die Rolle der M₂-Rezeptoren ist nicht endgültig geklärt. Anticholinergika werden vor allem in der Speicherphase wirksam, indem sie über den Parasympathikus den (übermäßigen) Drang reduzieren und damit das Fassungsvermögen erhöhen. Limitierend ist hierbei allerdings, dass „normalerweise“ während der Speicherphase der Parasympathikus nicht aktiv ist. In der Entleerungsphase erfolgt eine hohe Ausschüttung an Acetylcholin, um die Miktion zu ermöglichen (Andersson, 2004).

Im Ergebnis wird die (übermäßige) Detrusorkontraktion durch Anticholinergika über den Parasympathikus reduziert.

Das ubiquitäre Auftreten cholinergischer Rezeptoren im Körper bedingt jedoch bei deren Inhibition zahlreiche unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen auch an anderen Organsystemen. Typische anticholinerge Nebenwirkungen betreffen die Organsysteme Auge (Verschwommensehen, Akkomodationsstörungen), Herz (Tachykardie), Gastrointestinalsystem (Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen), aber auch Nebenwirkungen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen sind möglich (z.B. Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, kognitive Beeinträchtigungen), wobei das Risiko für ZNS-Nebenwirkungen von der Liquorgängigkeit des jeweiligen Anticholinergikums abhängt (DGG, 2009). Da das Risiko für eine ÜAB mit dem Alter zunimmt, stellen sich gerade die

zentralnervösen Nebenwirkungen für geriatrische Patienten als problematisch dar. Die Mundtrockenheit, die häufigste anticholinerge Nebenwirkung, hat sich ebenfalls bei geriatrischen Patienten als therapielimitierend erwiesen (DGG, 2009).

Deshalb besteht Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten, die zu besseren Ergebnissen bei Patienten führen, die keine ausreichende therapeutische Wirkung erleben oder die die Nebenwirkungen nicht tolerieren können (Ursino et al., 2009).

Das neue Therapieprinzip von Mirabegron als β_3 -AR-Agonist ist eine alternative pharmakologische Therapie mit einem anderen Nutzen- und Risiko-Profil für ÜAB-Patienten mit „einem Vorteil gegenüber Anticholinergika in Bezug auf eine Förderung der Speicherphase“ (Hatanaka et al., 2013a).

Im Gegensatz zur parasympathischen Kontrolle der Blasenentleerung durch Blockierung der muskarinischen Rezeptoren agiert Mirabegron in der sympathischen Kontrolle der Speicherphase durch Stimulation der β_3 -AR für die Blasenrelaxation. Mirabegron bindet selektiv und mit hoher Affinität an β_3 -AR, die überwiegend im Detrusor vorkommen (Yamaguchi and Chapple, 2007). Die Stimulation der β_3 -AR durch Agonisten führt zu einer Entspannung des Detrusors während der Speicherphase. Dadurch wird die Anzahl der vorzeitigen Detrusorkontraktionen verringert und die Speicherkapazität der Blase erhöht (Takeda et al., 2002). Ergebnisse aus Tierversuchen bestätigen die Hypothese, dass die Erhöhung der Blasenkapazität durch Aktivierung der β_3 -AR die natürliche Kontraktion des Detrusors für die Miktion nicht beeinträchtigt (Tyagi et al., 2011).

Abbildung 3 stellt die beiden unterschiedlichen Wirkmechanismen schematisch gegenüber.

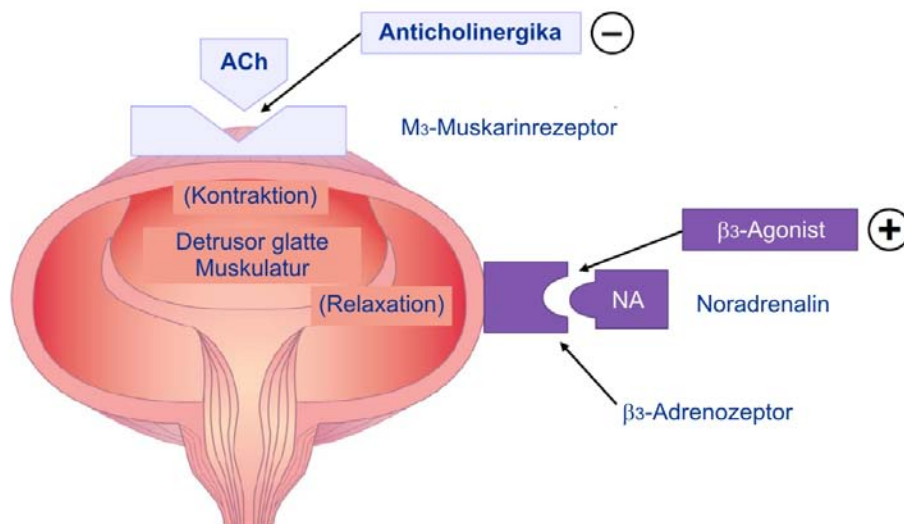


Abbildung 3: Schematische Darstellung des anticholinergen und noradrenergen Wirkmechanismus im Detrusor. (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012)

ACh = Acetylcholin; NA = Noradrenalin.

Weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten (außer Anticholinergika und Mirabegron):Östrogenisierung:

Östrogene stimulieren den Bindegewebsstoffwechsel und die Kollagenproduktion. Die niedrigen Hormonspiegel in der Menopause führen häufig zu einer Atrophie der Gewebestruktur des Beckenbodens im Bereich von Harnblase und Harnröhre. Östrogene verbessern den Reifeindex der urethralen Epithelzellen und erhöhen so den urethralen Verschlussdruck. Die Reizschwelle der Blase wird angehoben (Perabo, 2009). Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) trifft in ihrer S2k-Leitlinie keine Aussage zur systemischen Östrogen-therapie, empfiehlt aufgrund der Datenlage jedoch eine lokale Östrogenisierung bei Symptomen der ÜAB (DGGG, 2010). Auch die geriatrische Leitlinie zur Harninkontinenz sieht eine Östrogen-Hormonersatztherapie in lokaler Applikation bei der Kombination aus lokaler Atrophie mit Drangsymptomen indiziert. Für eine systemische Hormon-Ersatztherapie sieht die geriatrische Leitlinie nicht nur keine Evidenz für einen Nutzen, sondern im Gegenteil „Evidenz“ für eine Verschlimmerung von Harninkontinenz-Symptomen durch eine Hormon-Ersatztherapie (DGG, 2009). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) sieht die Evidenz bezüglich der systemischen Östrogen-therapie als nicht ausreichend an und kann zu einer langfristigen lokalen Östrogen-therapie mangels Evidenz zu langfristigen Risiken und Nebenwirkungen bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis ebenfalls keine Empfehlung geben (DEGAM, 2004).

Botulinumtoxin A-Injektionen:

Die therapeutische Anwendung von Botulinumtoxin A ist zugelassen bei idiopathischer ÜAB mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Allergan Inc., 2012). Botulinumtoxin ist ein Neurotoxin, das von dem Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird. Botulinumtoxin A hemmt an der motorischen Endplatte die Ausschüttung von Acetylcholin und unterbindet somit die Reizüberleitung von einem Nervenendkolben auf eine Muskel- oder Drüsenzelle; eine Muskelkontraktion kann nicht stattfinden und eine relative Muskellähmung resultiert (Boy and Seif, 2009). Botulinumtoxin A wird verdünnt und in 10 bis 30 Areale der Blasenwand unter Aussparung der Ostien injiziert. Die Blasenwandinfiltration mit Botulinumtoxin A stellt ein minimalinvasives Verfahren dar. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 14 Tagen durch Blockade der motorischen Endplatte (efferent) und der C-Fasern (afferent). Die Wirkdauer ist jedoch begrenzt [mediane Wirkdauer in Studien 166 Tage (Allergan Inc., 2012)] und so sind wiederholte Injektionen nötig (DGGG, 2010); frühestens können diese nach 3 Monaten erfolgen (Allergan Inc., 2012).

Zusammenfassender Vergleich der Wirkmechanismen von Anticholinergika und Mirabegron:

- Die medikamentöse Standardtherapie zur Behandlung des ÜAB-Syndroms sind Muskarinrezeptor-Antagonisten (Anticholinergika), die die parasympathische Aktivität herabsetzen. Das ubiquitäre Auftreten cholinergischer Rezeptoren im Körper bedingt jedoch zahlreiche unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen auch in anderen Organsystemen.
- Im Gegensatz zum bisherigen Wirkprinzip, der Herabsetzung der parasympathischen Aktivität durch kompetitive Hemmung cholinergischer Rezeptoren und dadurch Senkung der Detrusorüberaktivität, agiert Mirabegron in der sympathischen Kontrolle der Speicherphase durch Stimulation der β_3 -AR für die Blasenrelaxation. Damit wirkt Mirabegron nach einem völlig neuartigen Wirkprinzip in der Indikation der ÜAB.
- Da Mirabegron spezifisch β_3 -AR stimuliert, zeigt es - bei stärkerer Wirksamkeit - ein gegenüber den Anticholinergika deutlich verbessertes Verträglichkeitsprofil. Besonders die für Anticholinergika typische Mundtrockenheit konnte durch Mirabegron deutlich verringert werden.
- Durch das verbesserte Verträglichkeitsprofil von Mirabegron kann potentiell eine höhere Therapieadhärenz und in Folge langfristig ein verbesserter Therapieeffekt erzielt werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Die Angaben basieren auf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics (SPC)*), Anhang I–IIIb des *European Public Assessment Report (EPAR)* (deutsche Version vom 15.01.2013, letztes Update am 28.02.2013) (EMA, 2013).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
In Deutschland sind keine weiteren Anwendungsgebiete zugelassen.	Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Zur Beschreibung der Wirkungsweise von Mirabegron in Abschnitt 2.1 wurden Daten aus firmeneigenen Studien bzw. aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen. Berücksichtigt wurden außerdem Review-Artikel und Primärliteratur aus der firmeneigenen Datenbank. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurde. Daneben wurden unsystematische Recherchen in der Literaturdatenbank PubMed durchgeführt.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen der Therapieoptionen und zur Beurteilung der Unterschiede zu Mirabegron wurden die aktuell gültigen evidenzbasierten Leitlinien der DGGG, der DGG und der DEGAM herangezogen. Zudem wurde auf Review-Artikel zurückgegriffen.

Als Quelle für Abschnitt 2.2 wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), Anhang I–IIIb des EPAR verwendet (deutsche Version vom 15.01.2013, letztes Update am 28.02.2013).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] ABRAMS, P. 2003. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology*, 62, 28-37; discussion 40-2.
- [2] ALLERGAN INC. 2012. Fachinformation Botulinumtoxin A (Botox[®]), Stand: Januar 2012.
- [3] ANDERSSON, K. E. 2004. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*, 3, 46-53.
- [4] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. (2012). Mirabegron: Presentation for the Meeting of Advisory Committee, 5 April 2012. DIVISION OF REPRODUCTIVE AND UROLOGIC PRODUCTS, Office of New Drugs Center for Drug Evaluation and Research of Food and Drug Administration; Abrufbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm300110.pdf> (Zugriff am: 04.11.2013).
- [5] BANAKHAR, M. A., AL-SHAIJI, T. F. & HASSOUNA, M. M. 2012. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J*, 23, 975-82.
- [6] BOY, S. & SEIF, C. 2009. Botulinumtoxin-Was ist die Indikation und welches sind die Grenzen der therapeutischen Anwendung bei Dranginkontinenz? In: PERABO, F. & MÜLLER, S. C. (eds.) *Inkontinenz*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.
- [7] CHAPPLE, C. R., KAPLAN, S. A., MITCHESON, D., KLECKA, J., CUMMINGS, J., DROGENDIJK, T., DORREPAAL, C. & MARTIN, N. 2013. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 63, 296-305.
- [8] DEGAM. 2004. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Leitlinie Nr. 5: Harninkontinenz* [Online]. Abrufbar unter: <http://leitlinien.degam.de/uploads/media/LL-05-Inkontinenz-002.pdf> [Zugriff am: 04.11.2013].
- [9] DGG. 2009. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie: Harninkontinenz. 2013. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/084-001_S2_Harninkontinenz_09-2009_09-2014.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [10] DGGG. 2010. S2k-Leitlinie: Die überaktive Blase (ÜAB). 2013. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0071_S2k_Ueberaktive_Blase.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [11] EMA 2012. European Public Assessment Report (EPAR): Betmiga, Committee of Medicinal Products for Human Use (CHMP); Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002388/WC500137308.pdf, (Zugriff am: 04.11.2013).
- [12] EMA 2013. Summary of Product Characteristics (SPC): Betmiga (vom 28.02.2013); Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf (Zugriff am: 04.11.2013).

- [13] FDA 2012. Backround Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs on mirabegron, 5 April 2012. DIVISION OF REPRODUCTIVE AND UROLOGIC PRODUCTS, Office of New Drugs Center for Drug Evaluation and Research of Food and Drug Administration; Abrufbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298641.pdf> (Zugriff am: 04.11.2013).
- [14] G-BA 2013. Beratungsanforderung 2013-B-024 Mirabegron - Informationen zur Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet "zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können". 29.08.2013.
- [15] GORMLEY, E. A., LIGHTNER, D. J., BURGIO, K. L., CHAI, T. C., CLEMENS, J. Q., CULKIN, D. J., DAS, A. K., FOSTER, H. E., JR., SCARPERO, H. M., TESSIER, C. D., VASAVADA, S. P., AMERICAN UROLOGICAL, A., SOCIETY OF URODYNAMICS, F. P. M. & UROGENITAL, R. 2012. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol*, 188, 2455-63.
- [16] HATANAKA, T., UKAI, M., WATANABE, M., SOMEYA, A., OHTAKE, A., SUZUKI, M., UESHIMA, K., SATO, S. & KAKU, S. 2013a. Effect of mirabegron, a novel beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function during storage phase in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 386, 71-8.
- [17] HATANAKA, T., UKAI, M., WATANABE, M., SOMEYA, A., OHTAKE, A., SUZUKI, M., UESHIMA, K., SATO, S. & SASAMATA, M. 2013b. In vitro and in vivo pharmacological profile of the selective beta3-adrenoceptor agonist mirabegron in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 386, 247-53.
- [18] KBV 2013. Urologische Spasmolytika. *Wirkstoff AKTUELL*, 4.
- [19] KHULLAR, V., AMARENCO, G., ANGULO, J. C., CAMBRONERO, J., HOYE, K., MILSOM, I., RADZISZEWSKI, P., RECHBERGER, T., BOERRIGTER, P., DROGENDIJK, T., WOONING, M. & CHAPPLE, C. 2013. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*, 63, 283-95.
- [20] KLINGLER, H. C., DIETERSDORFER, F., FINK, K. G., FISCHER, M., HEIDLER, M., HUBER, J., LÜFTENEGG, W., MADERSBACHER, H., PETROVIC, Z., PFERSCHY, J., PITZLER, C., PRIMUS, G., SCHREY, A., STOCES, U. & WACHTER, J. 2009. *Leitlinie: Die überaktive Blase für den Arbeitskreis Blasenfunktionsstörungen der österreichischen Gesellschaft für Urologie* [Online]. Abrufbar unter: <http://www.kup.at/kup/pdf/7955.pdf>.
- [21] PERABO, F. 2009. Wie entsteht eine Inkontinenz? In: PERABO, F. & NAUMANN, G. (eds.) *Inkontinenz*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.
- [22] RECORDATI PHARMA GMBH 2012. Fachinformation Flavoxat (Spasuret®), Stand: Januar 2012.
- [23] TAKASU, T., UKAI, M., SATO, S., MATSUI, T., NAGASE, I., MARUYAMA, T., SASAMATA, M., MIYATA, K., UCHIDA, H. & YAMAGUCHI, O. 2007. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *J Pharmacol Exp Ther*, 321, 642-7.

- [24] TAKEDA, H., YAMAZAKI, Y., AKAHANE, M., AKAHANE, S., MIYATA, H., IGAWA, Y. & NISHIZAWA, O. 2002. Characterization of beta-adrenoceptor subtype in bladder smooth muscle in cynomolgus monkey. *Jpn J Pharmacol*, 88, 108-13.
- [25] THÜROFF, J. W., ABRAMS, P., ANDERSSON, K. E., ARTIBANI, W., CHAPPLE, C. R., DRAKE, M. J., HAMPEL, C., NEISIUS, A., SCHRODER, A. & TUBARO, A. 2011. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol*, 59, 387-400.
- [26] TYAGI, P., TYAGI, V. & CHANCELLOR, M. 2011. Mirabegron: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*, 10, 287-94.
- [27] URSINO, M. G., VASINA, V., RASCHI, E., CREMA, F. & DE PONTI, F. 2009. The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. *Pharmacol Res*, 59, 221-34.
- [28] YAMAGUCHI, O. & CHAPPLE, C. R. 2007. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn*, 26, 752-6.