

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

Mirabegron (Betmiga)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

*Symptomatische Therapie der
überaktiven Blase bei Erwachsenen*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	61
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über Charakteristika ausgewählter Prävalenz-Studien mit höchster Aussagekraft für die Prävalenzschätzung (Punkt-Prävalenz) der ÜAB in Deutschland.....	23
Tabelle 3-2: Altersabhängigkeit der altersgewichteten Punkt-Prävalenz (Angabe und deren 95% Konfidenzintervall) der ÜAB aus der EPIC-Studie (Irwin et al., 2006).....	25
Tabelle 3-3: Altersabhängigkeit der altersgewichteten Punkt-Prävalenz (Angabe und sofern vorhanden deren 95% Konfidenzintervall) der ÜAB aus der deutschen Teilstichprobe der EPIC-Studie (Hampel, 2006)	25
Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz der nächsten 5 Jahre.....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	44
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	45
Tabelle 3-15: Berechnung der erwarteten Anzahl der mit Mirabegron behandelten Personen im ersten und zweiten Jahr nach Markteinführung in Deutschland	50
Tabelle 3-16: Änderung der Jahrestherapiekosten auf Grundlage der erwarteten Versorgungsanteile von Mirabegron	50
Tabelle 3-17: Empfohlene Tagesdosen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion	55
Tabelle 3-18: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß <i>EU-Risk-Management-Plan</i> (Astellas Pharma Europe B.V., 2013a) und <i>European Public Assessment Report</i> (EMA, 2012)	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Spektrums an ÜAB-Symptomen (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012).....	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Belastungsinkontinenz, Dranginkontinenz und Mischinkontinenz und den weiteren ÜAB-Symptomen (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012).	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Index
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOO	<i>Bladder outlet obstruction</i>
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPO	<i>Benign Prostatic Obstruction</i>
β ₃ -AR	Adrenozeptor Subtyp 3
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CYP3A	Cytochrome P450 3A
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAU	<i>European Association for Urology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER	<i>Extended release</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Gesetzlichen Krankenversicherungen
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ICS	<i>International Continence Society</i>
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IU	<i>International Unit</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch

ÜAB	Überaktive Blase
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHOCC	<i>World Health Organization Collaborating Centre</i>
WiO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Mirabegron ist zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz zugelassen, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können. In diesem Indikationsgebiet kommen insbesondere Anticholinergika zum Einsatz. Der G-BA hat folgende Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt: Flavoxat, Darifenacin, Trospiumchlorid, Fesoterodin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin (G-BA, 2013a).

Astellas folgt in der Verwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA und hat aus der Gruppe der genannten Wirkstoffe Tolterodin 4mg retard gewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 17.06.2013 fand ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer 2013-B-024). In diesem Beratungsgespräch wurde vom G-BA Trospiumchlorid als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (G-BA, 2013b). Im Anschluss daran wurde von Astellas, basierend auf der 17. Arzneimittelgesetz (AMG)-Novelle, eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA beantragt. Im Schreiben vom 29.08.2013 legt der G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie die folgenden Wirkstoffe fest: Flavoxat, Darifenacin, Trospiumchlorid, Fesoterodin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin (G-BA, 2013a).

Astellas hat aus diesen Wirkstoffen Tolterodin als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Dabei erscheint die Darreichungsform Tolterodin 4mg retard (*extended release* (ER)) als am geeignetsten. Dies begründet sich wie folgt.

Wie der G-BA in seiner Begründung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beratungsgespräch dargelegt hat, gibt es keine eindeutigen Hinweise darauf, dass einer der sieben im Indikationsgebiet der ÜAB zugelassenen Wirkstoffe deutlich den anderen überlegen ist (G-BA, 2013a). Entscheidend für die Auswahl ist aus klinischer Sicht, dass neuere Anticholinergika und einmal tägliche Gaben in der S2-Leitlinie „Die überaktive Blase“ für besser verträglich und möglicherweise wirksamer bei ÜAB-Symptomen erachtet werden (DGGG, 2010).

Retardformulierungen weisen im Vergleich zu nicht-retardierten Formulierungen eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit, insbesondere auch ein geringeres Risiko für das Auftreten von Mundtrockenheit auf (Gormley et al., 2012; Lucas et al., 2012; Van Kerrebroeck et al., 2001).

Unter Berücksichtigung der einzelnen differenzierenden Bewertungen aus Leitlinien und Metaanalysen ergeben sich Fesoterodin, Solifenacin und Tolterodin als die Substanzen, die innerhalb der Gruppe der Anticholinergika ein günstigeres Wirksamkeits-/Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Entsprechend der Empfehlung des Cochrane-Reviews, neue Substanzen in der Behandlung der ÜAB mit den Standardtherapien Oxybutynin oder Tolterodin zu vergleichen (Madhuvrata et al., 2012), und den Aussagen in Leitlinien bietet sich Tolterodin 4mg retard ER als zweckmäßige Vergleichstherapie an: Es repräsentiert die modernen Anticholinergika, in retardierter Formulierung zur Einmalgabe, mit guter Wirksamkeits-/ Verträglichkeits-Relation. Aus diesem Grunde wurde Tolterodin ER auch in mehreren Zulassungsstudien zu Mirabegron in der Indikation der ÜAB als Referenz-Therapie im Sinne einer „Standardtherapie“ als aktive Kontrolle mit untersucht.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben im Abschnitt 3.1 sind aus den Dokumenten der G-BA-Beratung zu Mirabegron sowie den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Es wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] DGGG. 2010. S2k-Leitlinie: Die überaktive Blase (ÜAB). Abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0071_S2k_Ueberaktive_Blase.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [2] G-BA 2013a. 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.
- [3] G-BA 2013b. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch am 17. Juni 2013 (Beratungsanforderung 2013-B-024).
- [4] 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.
- [5] LUCAS, M. G., BOSCH, R. J., BURKHARD, F. C., CRUZ, F., MADDEN, T. B., NAMBIAR, A. K., NEISIUS, A., DE RIDDER, D. J., TUBARO, A., TURNER, W. H., PICKARD, R. S. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, U. 2012. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*, 62, 1130-42.
- [6] MADHUVRATA, P., CODY, J. D., ELLIS, G., HERBISON, G. P. & HAY-SMITH, E. J. 2012. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD005429.
- [7] VAN KERREBROECK, P., KREDER, K., JONAS, U., ZINNER, N., WEIN, A. & TOLTERODINE STUDY, G. 2001. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*, 57, 414-21.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Syndrom der überaktiven Blase (ÜAB)

Im Jahr 2002 wurde das Syndrom der ÜAB durch die *International Continence Society* (ICS) definiert als „imperativer Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, üblicherweise mit erhöhter Anzahl an Miktionen am Tag und Nykturie“ (Abrams et al., 2009; Abrams et al., 2002). Diese Definition der ÜAB beschreibt die symptomatisch gestützte Diagnose und trägt der meist empirisch begründeten Behandlung Rechnung.

Damit die Diagnose „ÜAB-Syndrom“ gestellt werden kann, ist es gemäß ICS erforderlich, dass der Patient neben dem imperativen Harndrang noch unter mindestens einem weiteren Symptom leidet. Außerdem wird durch die ICS gefordert, dass vor der ÜAB-Diagnose andere Ursachen (wie z.B. Harnwegsinfekte) dieser Speicher-Symptomatik des unteren Harntraktes (*lower urinary tract symptoms* [LUTS]) durch eine Routineuntersuchung (ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung) ausgeschlossen werden (Abrams, 2003; Abrams et al., 2002). Nach der aktuellen Leitlinie zur Harninkontinenz der *European Association for Urology* (EAU) sollte bei der ärztlichen Untersuchung zur Abklärung eines ÜAB-Verdacht, neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung, mindestens eine Urinuntersuchung, Aufzeichnungen zur Miktionshäufigkeit und Miktionsvolumen (Miktionsstagebuch), Patientenfragebögen und die Evaluierung des Einflusses der ÜAB-Symptome auf die Lebensqualität des Patienten erfolgen. Außerdem sollte eruiert werden, wie dringend der Behandlungsbedarf aus Patientensicht ist (Lucas et al., 2012; Thüroff et al., 2011).

Beim ÜAB-Syndrom stellt sich der imperative Harndrang als das Leitsymptom der ÜAB dar; er bedingt die erhöhte Miktionsfrequenz am Tag, die Nykturie sowie bei ca. einem Drittel der Patienten die Dranginkontinenz (Wein und Rackley, 2006). Abbildung 1 stellt das Spektrum der ÜAB-Symptome in einem Kreisdiagramm dar.

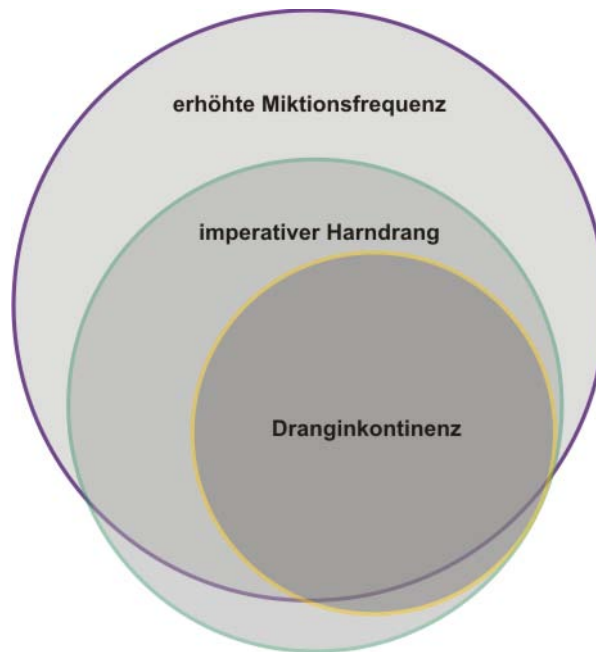


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Spektrums an ÜAB-Symptomen (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012).

Der imperative Harndrang ist nach ICS definiert als ein „plötzlich auftretendes, zwingendes Verlangen die Blase zu entleeren, das nur schwer aufgeschoben werden kann“ (Abrams et al., 2002). In der S2k-Leitlinie „Die überaktive Blase“ findet sich die Definition eines „plötzlichen, ohne Vorwarnung einsetzenden Harndrangs, der mit der Gefahr des Harnverlustes einhergeht“ (DGGG, 2010).

Die ICS verzichtet bei ihrer Definition einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag darauf, eine konkrete Anzahl an Miktionen zu nennen. Eine erhöhte Miktionsfrequenz am Tag ist nach ICS gegeben, wenn der Patient darunter leidet, dass er während des Tages zu oft Wasserlassen muss (Abrams, 2003). In der S2k-Leitlinie „Die überaktive Blase“ wird das Synonym „Pollakisurie“ mit einer Definition von ≥ 8 Miktionen/24 Stunden bei normaler Harnmenge (bis 2,8 l/24 Stunden) verwendet (DGGG, 2010). Gemäß der Definition des ICS liegt bereits dann Nykturie vor, wenn der Schlaf mindestens einmal pro Nacht durch Harndrang und Blasenentleerung unterbrochen wird (Abrams et al., 2002; DGGG, 2010).

ÜAB nass vs. ÜAB trocken

Bei ca. 30% der ÜAB-Patienten wird der imperative Harndrang von Inkontinenz, der sogenannten Dranginkontinenz, begleitet (Wein und Rackley, 2006). Man spricht in diesem Fall auch von der „ÜAB nass“. Die Dranginkontinenz muss von der Belastungsinkontinenz unterschieden werden, welche als unfreiwilliger Harnverlust in Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung, Husten oder Niesen definiert ist (Wein und Rackley, 2006). Die

Belastungsinkontinenz ist bei Frauen häufiger als bei Männern, ebenso wie die Mischinkontinenz (Abrams, 2003; Irwin et al., 2006). Bei der Mischinkontinenz tritt ein unfreiwilliger Harnverlust nach imperativem Harndrang und mit körperlicher Anstrengung, Husten oder Niesen auf (Abrams, 2003). Abbildung 2 stellt den Zusammenhang zwischen Belastungsinkontinenz, Dranginkontinenz und Mischinkontinenz und den ÜAB-Symptomen graphisch dar.

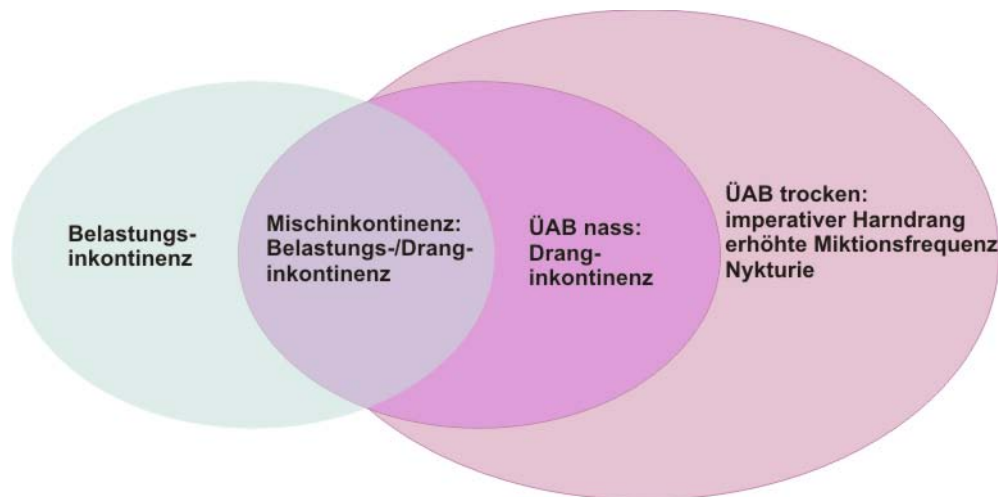


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Belastungsinkontinenz, Dranginkontinenz und Mischinkontinenz und den weiteren ÜAB-Symptomen (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012).

Ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten berichtet eine ÜAB-Symptomatik, ohne jedoch unter Inkontinenz zu leiden. In diesem Fall spricht man auch von „ÜAB trocken“.

Die Prävalenz von ÜAB trocken ist bei Männern höher als bei Frauen, die Prävalenz von ÜAB nass ist dagegen bei Frauen höher. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied hinsichtlich der Prävalenz von ÜAB nass und ÜAB trocken wird u.a. mit einer relativen Schwäche des weiblichen Blasenhalsses und des weiblichen Blasenschließmuskels erklärt (Abrams, 2003) bzw. mit einem Nachlassen der Beckenbodenmuskulatur (Wein und Rackley, 2006).

Detrusorüberaktivität

Eng mit dem ÜAB-Syndrom verbunden ist der Begriff der Detrusorüberaktivität. Die Detrusorüberaktivität zeichnet sich durch unwillkürliche, spontane oder durch Provokation auftretende Kontraktionen des Detrusors während der Füll- bzw. Speicherphase der Blase aus. Die Detrusorüberaktivität muss gemäß der Definition des ICS durch eine Urodynamik-Messung bestätigt werden (Abrams, 2003). Der Begriff der ÜAB beschreibt dagegen eine rein symptomatisch gestützte, empirische Diagnose, die – nachdem andere lokale Pathologien für

die ÜAB-Symptome ausgeschlossen wurden – es dem behandelnden Arzt ermöglicht, den Patienten unter der Annahme zu behandeln, dass die ÜAB-Symptome durch eine Detrusorüberaktivität bedingt sind (Abrams, 2003).

Ätiologie

Die Ursachen des ÜAB-Syndroms sind nicht vollständig klar, es scheinen jedoch neurogene sowie nicht-neurogene (z.B. myogene oder idiopathische) Faktoren beteiligt zu sein (Banakhar et al., 2012). Bei der normalen Miktions wird Acetylcholin von parasympathischen Nerven freigesetzt und stimuliert über M_2 - und M_3 -Rezeptoren eine Detrusorkontraktion, die zur gewollten Blasenentleerung führt. Bei der ÜAB liegt eine vermutete Detrusorüberaktivität vor, die dadurch gekennzeichnet ist, dass dieser Prozess ungewollt in der Füll- bzw. Speicherphase der Blase abläuft (Abrams, 2003).

Neurogene Faktoren

In die Prozesse von Harnspeicherung und Blasenentleerung sind afferente ($A\delta$ - und C-Fasern) und efferente Nervenbahnen, Reflexe und Neurotransmitter des zentralen und peripheren Nervensystems involviert (Banakhar et al., 2012). Der periphere Neurotransmitter Acetylcholin, welcher mit den Muskarinrezeptoren des Detrusors interagiert, ist für die Kontraktion des Detrusors verantwortlich (Andersson, 2004; Ouslander, 2004).

Das zentrale Nervensystem (ZNS) koordiniert das komplexe Zusammenspiel parasympathischer, sympathischer und somatischer Innervationen des unteren Harntraktes. Das sympathische Nervensystem stimuliert während der Speicherphase den Schließmuskel der Harnröhre und entspannt den Detrusor. Das parasympathische Nervensystem ist für die Detrusorkontraktion während des Miktionsvorganges verantwortlich, während es den Schließmuskel der Harnröhre entspannt. Das sympathische Nervensystem kontrolliert den Tonus der Beckenbodenmuskulatur und den aus quergestreifter Muskulatur bestehenden äußeren Harnröhrenschließmuskel (Banakhar et al., 2012).

Bei der zentralnervösen Kontrolle der Miktions spielen das sakrale und das pontine Miktionszentrum sowie periphere autonome Ganglien eine zentrale Rolle (Banakhar et al., 2012; Fritsch, 2009). Dem Konzept der neurogenen Ätiologie liegt, vereinfacht ausgedrückt, die Annahme einer verminderten zentralnervösen Hemmung des Miktionsreflexes zugrunde (Wein und Rackley, 2006). Dies bedeutet, dass ein reguläres Einströmen von Harndrangimpulsen über den langen Reflexbogen in das ZNS, bei verminderter Hemmfunktion des ZNS, zu einem Ungleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Reizen führt (DGGG, 2010).

Jegliche neurologische Erkrankung oder Verletzung des ZNS, die die genannten (Miktions-) Zentren betrifft, kann eine Überaktivität der Blase hervorrufen (Banakhar et al., 2012). So

geht ein Schlaganfall häufig mit ÜAB-Symptomen einher; auch andere neurologische Entitäten wie eine Parkinson-Erkrankung, multiple Sklerose oder eine Rückenmarkläsion können ein ÜAB-Syndrom hervorrufen (Banakhar et al., 2012). Während bei der zerebral enthemmten Blase die Schädigung suprapontiner Kerne der Blasenkontrolle für die ÜAB/Detrusorüberaktivität verantwortlich ist, kommt es bei der suprasakralen Rückenmarksläsion zur Ausbildung pathologischer segmentaler spinaler Reflexbögen in Folge der Unterbrechung hemmender suprasegmentaler spinaler Bahnen (Banakhar et al., 2012; Fritsch, 2009).

Nicht-neurogene Faktoren

Die nicht neurogenen Ursachen, wie z.B. myogene oder idiopathische Faktoren, der ÜAB sind vielfältig und weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Bei der myogenen Theorie wird von strukturellen Veränderungen im Harnblasengewebe ausgegangen, die zu einer partiellen neurologischen Denervierung der glatten Muskulatur des Detrusors führen (Wein und Rackley, 2006). Der Detrusor besteht aus glatter Muskulatur, in der die elektrische Kopplung normalerweise wenig ausgeprägt ist; daher ist der Detrusor von sympathischen und parasympathischen Nervenfasern dicht innerviert, die eine Entspannung (sympathisch) oder eine Kontraktion (parasympathisch) des Detrusors vermitteln können. Strukturelle Veränderungen im Gewebe der Harnblasenwand in Verbindung mit einer partiellen Denervierung können die elektrische Kupplung erhöhen (Banakhar et al., 2012) und zu einer Zunahme spontaner Aktionspotentiale führen (Wein und Rackley, 2006). Auch eine Blasenauflastungsobstruktion oder ein ischämischer Gewebeschaden können eine partielle Denervierung und/oder strukturelle Veränderungen im Blasengewebe bedingen und so die elektrische Erregbarkeit des Detrusors erhöhen (Banakhar et al., 2012). Die gesteigerte elektrische Erregbarkeit ermöglicht, dass sich eine spontan auftretende, elektrische Aktivität über den Detrusor ausbreiten und synchrone Kontraktionen des Detrusors hervorrufen kann (Banakhar et al., 2012).

Wein und Rackley beschreiben einen weiteren möglichen Mechanismus, der davon ausgeht, dass entweder das Urothel bei OAB-Patienten während der Füll- und Speicherphase der Blase Acetylcholin in erhöhter Menge ausschüttet oder, dass die sensorischen Rezeptoren im Urothel auf das ausgeschüttete Acetylcholin mit erhöhter Sensitivität reagieren und so bei ihrer Rückmeldung an das ZNS den sensorischen, imperativen Harndrang verursachen (Wein und Rackley, 2006).

Gibt es keine ersichtliche physiologische Ursache für die ÜAB bzw. Detrusorüberaktivität, so spricht man von idiopathischer ÜAB bzw. Detrusorüberaktivität (Banakhar et al., 2012).

Fazit: Da die Kontrolle der ableitenden Harnwege durch das ZNS ein sehr komplexer Prozess ist, können die ÜAB und die Detrusorüberaktivität als Ergebnis einer Vielzahl von neurologischen Störungen sowie aus Veränderungen der peripheren Innervation und Komponenten der glatten und Skelett-Muskulatur resultieren (Banakhar et al., 2012).

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Männer: Die *Guidelines on the management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)* stellen in der Einleitung fest, dass traditionell die Meinung herrschte, dass LUTS bei älteren Männern der Blausauslassobstruktion (BOO), bedingt durch eine gutartige Prostataobstruktion zuzuordnen sei (Gravas et al., 2014). Inzwischen hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Eine abschließende Meinung ist hierzu noch nicht statuiert. Obwohl die vergrößerte Prostata zum Entstehen von LUTS jenseits des 40. Lebensjahres beitragen kann, sind andere Faktoren von gleicher Wichtigkeit: neueste Erkenntnisse lassen vermuten, dass LUTS mit der Prostata (BPH-LUTS), mit der Blase (Detrusorüberaktivität bzw. ÜAB-Syndrom; Detrusorunteraktivität) oder mit der Nierenfunktion (bei nächtlicher Polyurie) in Verbindung stehen kann. Die Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie (BPH) steigt mit zunehmendem Alter und ist in jedem Falle hoch, nämlich 40% bei Männern in der 5. Dekade und 90% bei Männern in der 9. Dekade. Üblicherweise ist eine vergrößerte Prostata nur eine von vielen möglichen Ursachen für LUTS, die nebeneinander existieren können. Eine aktuelle Sichtweise versteht den unteren Harntrakt beim Mann deshalb als eine Einheit, mit Blick auf viele mögliche Ursachen für LUTS. Die oben erwähnten Leitlinien tragen dem Rechnung (Gravas et al., 2014).

Frauen: Einige Reviews geben an, dass Frauen häufiger von ÜAB betroffen sind als Männer. Als Ursachen werden u.a. verschiedene hormonelle Veränderungen diskutiert: Eine Theorie besagt, dass hormonell verursachte Unterschiede in Neurotransmitter-Systemen, vor allem bei 5-Hydroxytryptamin (5-HT), Einfluss nehmen könnten. Die Konzentration von 5-HT im Gehirn ist bei Frauen niedriger als bei Männern (Nishizawa et al., 1997), eventuell mit der Folge, dass bei Frauen der hemmende Effekt auf autonom gesteuerte Ereignisse wie die Blasenentleerung verringert sein kann (Nishizawa et al., 1997). Auch könnten Östrogen und Progesteron Nervenfunktionen beeinflussen. Möglicherweise beeinflussen weibliche Hormone sowohl die Blasenkontraktion als auch die Miktionsfrequenz (Steers, 2002; Zhu et al., 2001). Dies würde erklären, warum in den Zeiten hormoneller Veränderungen, z.B. in den Wechseljahren, ÜAB verstärkt auftritt (Archer, 1999; Banakhar et al., 2012).

Altersspezifische Besonderheiten

Allgemein wird übereinstimmend berichtet, dass die Prävalenz aller ÜAB-Symptome altersabhängig für beide Geschlechter steigt, der Anstieg ist besonders deutlich ab dem 60. Lebensjahr (Irwin et al., 2006).

Veränderungen beim neuronalen und nicht-neuronalen Acetylcholin wurden mit der alternden Blase in Verbindung gebracht und können eventuell zur Entstehung einer ÜAB beitragen (Banakhar et al. (2012) mit Bezug auf Miller und Hoffman (2006) und Yoshida et al. (2004)). Banakhar et al. (2012) führen ferner aus, dass auch der physiologische Alterungsprozess am

Detrusor, sowie psychosoziale Faktoren als Ursachen für die Entstehung eines ÜAB-Syndroms diskutiert werden (Banakhar et al., 2012).

Behandlungsbedarf bei ÜAB

Patienten mit ÜAB-Symptomen erfahren sowohl eine deutliche Beeinträchtigung in ihrer Lebensqualität als auch in ihrer Arbeitsproduktivität. Besonders beeinflusst ist bei diesen Patienten vor allem die soziale Funktionsfähigkeit. Betroffene berichten, dass sie aufgrund ihrer Erkrankung häufig ihre Freizeitaktivitäten einschränken und sich für ihre Erkrankung schämen. (Tyagi et al., 2006)

Laut einer bevölkerungsrepräsentativen Umfrage in England und in Schweden leiden Patienten mit Symptomen der ÜAB signifikant häufiger an Angst und Depressionen als Patienten ohne oder mit geringen Symptomen (Coyne et al., 2011). Die Symptome der ÜAB sind außerdem mit einem erhöhten Auftreten von Komorbiditäten (Depressionen, Haut- und vulvovaginale Infektionen) verbunden (Tyagi et al., 2006).

Im Ergebnis einer Fall-Kontroll-Studie in 5 Europäischen Ländern wird ein Anteil von circa 38% der ÜAB-Patienten berichtet, die wegen ihrer Symptomatik einen Arzt konsultiert haben (Irwin et al., 2008). Obwohl bereits lediglich ca. 40% der Patienten einen Arzt konsultieren, wird nur ca. ein Drittel davon medikamentös behandelt (Irwin et al., 2008; Milsom et al., 2001).

Brown et al. (2000) stellten bei älteren Heimbewohnerinnen fest, dass häufige Dranginkontinenz statistisch unabhängig mit erhöhter Sturz- und Bruchgefahr assoziiert ist (bei einer täglichen Dranginkontinenz um 35% bzw. 45%). Außerdem wird eine Assoziation der ÜAB mit Depressionen, und zwar zu 60% bei idiopathischer Dranginkontinenz, zu 42% bei gemischter Inkontinenz, dagegen nur 14% bei Belastungsinkontinenz berichtet (Brown et al., 2000).

Betrachtet man die Beeinträchtigung der Betroffenen, so zeigt sich, dass Harndrang und Dranginkontinenz – offensichtlich wegen der Unvorhersehbarkeit und der unwillkürlichen Entleerung möglicherweise großer Harnmengen – herausragen (Abrams, 2003). Die Intensität des imperativen Harndrangs scheint einen wesentlich größeren Effekt auf die Lebensqualität und auf deren Beeinträchtigung zu haben als alle anderen ÜAB-Symptome (Coyne et al., 2004).

Behandlungsziel

Da laut ICS Definition das zwingend vorhandene Symptom der imperative Harndrang ist, in der Regel verbunden mit mindestens einem, meistens mehreren anderen Symptomen, ist dessen Besserung das primäre therapeutische Ziel. Insofern zielt eine effektive Behandlung

vor allem auf die Reduktion des Harndrangs (mit oder ohne Inkontinenz) ab. Daraus folgt auch eine Verbesserung der Lebensqualität.

Therapie

Trotz einer Vielzahl internationaler Leitlinien spielen in Deutschland für die Versorgung der ÜAB-Patienten hauptsächlich die S2k-Leitlinie „Die überaktive Blase“ und die Leitlinie zur Harninkontinenz der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) eine Rolle.

Darin werden oft nicht-medikamentöse bzw. konservative Maßnahmen (z.B. Verhaltenstherapie wie z.B. Blasentraining oder Physiotherapie wie z.B. Beckenbodentraining) und medikamentöse Maßnahmen (Anticholinergika) genannt. Auch die Kombination aus Verhaltenstraining und anticholinergischer Therapie gilt als wirksames Therapieschema (Wein und Rackley, 2006).

In der S2k-Leitlinie „Die überaktive Blase“ werden Verhaltenstherapie und Physiotherapie als Stufe 1 vor der Pharmakologischen Behandlung (Stufe 2) genannt (DGGG, 2010). Für eine erfolgreiche Physiotherapie wird die Kombination mit Elektrostimulation (Stufe 3) empfohlen. Bei persistierender, therapierefraktärer ÜAB empfiehlt die Leitlinie in einer 4. Stufe „Botulinumtoxin A“, in einer 5. Stufe „Sakrale Neuromodulation“ und als 6. und letzte Stufe „Blasenaugmentation, Harnblasenersatz oder Harnableitung“.

Die etablierte pharmakologische *first-line* Therapie sind Anticholinergika. Diese wird im folgenden Abschnitt 3.2.2 ausführlich dargestellt.

In der Leitlinie zur Harninkontinenz der DGG wird unter den möglichen Therapien der ÜAB die medikamentöse Therapie (Anticholinergika) sogar an erster Stelle genannt (DGG, 2009). Anschließend wird das Toilettentraining als Synonym für verschiedene Formen der Verhaltensintervention aufgeführt. Physiotherapeutische Interventionen werden gemäß der geriatrischen Leitlinie zur Behandlung der Belastungsincontinenz eingesetzt, selten bei Dranginkontinenz (DGG, 2009).

Zielpopulation

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 überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können“ zugelassen (EMA, 2012). Innerhalb dieses zugelassenen Anwendungsgebietes gibt es keine Beschränkungen auf bestimmte Patientengruppen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Der allgemein in der Zielpopulation bestehende therapeutische Bedarf, die deutliche Betroffenheit der Patienten durch die Symptome der ÜAB selbst sowie durch Folge- und Begleiterkrankungen sind bereits im vorhergehenden Abschnitt 3.2.1 beschrieben worden.

Im Folgenden wird noch einmal kurz zusammengefasst, welcher Behandlungsbedarf bei Patienten mit ÜAB bereits bisher durch den dominierenden Einsatz von Anticholinergika gedeckt werden kann und welche Defizite dabei erkennbar werden. Anschließend wird ausgeführt, wie und nach welchem Wirkprinzip Mirabegron den bisher noch nicht gedeckten therapeutischen Bedarf bedienen kann. Da die Anticholinergika als *first-line* Therapeutika in der Regel nach dem Ausschöpfen der nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten zum Einsatz kommen, wird Mirabegron analog betrachtet.

Anticholinergika

Die bisher etablierte pharmakologische *first-line* Therapie mit Anticholinergika wirkt über eine mehr oder weniger selektive kompetitive Blockade der M₂- und M₃-Muskarinrezeptoren des Detrusormuskels für Acetylcholin, das von parasympathisch aktivierten Nerven (neurogene Quelle) frei gesetzt wird. In der menschlichen Harnblase wurden Muskarinrezeptor-Subtypen M₂ (zu ca. 2 Dritteln) und M₃ (ca. 1 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 Miktions zu ermöglichen (Andersson, 2004).

Anticholinergika haben anhand von Meta-Analysen einen signifikanten klinischen Nutzen nachgewiesen (Chapple et al., 2008).

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 (Verschwommen sehen, Akkomodationsstörungen), Herz (Tachykardie), Gastrointestinal-

system (Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen). Auch Nebenwirkungen, die das ZNS betreffen, sind möglich (z.B. Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, kognitive Beeinträchtigungen), wobei das Risiko für ZNS-Nebenwirkungen von der Liquorgängigkeit des jeweiligen Anticholinergikums abhängt. 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 therapie-limitierend erwiesen. (DGG, 2009)

Außerdem besteht allgemein eine geringe Therapietreue in der anticholinergen Behandlung, teils aufgrund der Nebenwirkungen, insbesondere Mundtrockenheit, teils wegen der langen Vorlaufzeit bis zur vollen Wirksamkeit. Viele Patienten empfinden die Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit als unbefriedigend und beenden deshalb die Therapie frühzeitig (Wagg et al., 2012; Andersson, 2004). Anhand einer retrospektiven Analyse von Verordnungsdaten von knapp 5000 Patienten mit ÜAB aus Großbritannien ergab sich, dass bereits nach 3 Monaten der Anteil der Patienten, die noch ihr initial verordnetes Anticholinergikum einnahmen, nur noch bei 40% bis 58% lag (abhängig von der Formulierung und der Substanz). Nach 12 Monaten lag dieser Anteil nur noch bei 17% bis 35% (Wagg et al., 2012). Die *World Health Organization* (WHO) hat generell ohne Bezug zur ÜAB die unzureichende Therapietreue als wesentliche und vermeidbare Ursache für Mortalität, Morbidität und Gesundheitskosten benannt (WHO, 2003).

Eine Meta-Analyse unterstreicht, dass es neue Aspekte für den Einsatz der Anticholinergika in der Indikation der ÜAB gibt (Chapple et al., 2008). Durch die flexiblen Einmal-Dosierungen neuerer Anticholinergika kann das Verhältnis aus Wirksamkeit versus Verträglichkeit durch Dosistitration optimiert werden (McDonagh et al., 2009). Neuere Anticholinergika sind teilweise M₃-selektiver als alte (Darifenacin, Solifenacin). Außerdem wurden neue retardierte Formulierungen (ER) auf den Markt gebracht. Damit sollte jeweils das Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis verbessert werden. Auch die Leitlinie „Die überaktive Blase“ weist auf diese Vorteile neuerer Anticholinergika hin (DGGG, 2010).

Wie bereits zuvor in diesem Abschnitt erwähnt, entspricht – trotz erreichter Verbesserungen – keines der üblicherweise eingesetzten Anticholinergika der idealen Behandlung für alle ÜAB-Patienten, denn diese sollte individuell ausgewählt und angepasst sein und die Patientensituation sowie die pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen Arzneistoffe beachten. Das können Anticholinergika nicht leisten. Mirabegron kann die verbleibende therapeutische Lücke für viele ÜAB-Patienten schließen.

Mirabegron

Mirabegron repräsentiert als erster β_3 -AR-Agonist ein neues pharmakologisch-therapeutisches Prinzip in der Behandlung der ÜAB (Yamaguchi und Chapple, 2007). Dieses neue

Therapieprinzip von Mirabegron führt zu einem verbesserten Nutzen-Risiko-Profil für ÜAB-Patienten.

Im Gegensatz zu Anticholinergika wirkt es über eine Stärkung der Speicherphase (Hatanaka et al., 2013).

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 und 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).

Mirabegron wurde entwickelt, um den Bedarf der Patienten mit ÜAB an einer gut und langfristig anwendbaren Therapie mit verbessertem Verträglichkeits-Wirksamkeits-Profil zu erfüllen. Die Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit belegen, dass Mirabegron für eine neue Wirkstoffklasse in der ÜAB Behandlung steht, die ihre signifikante Wirksamkeit bei verbesserter Verträglichkeit sowohl über 12 Wochen (Khullar et al., 2013) als auch stabil über 12 Monate (Chapple et al., 2013) nachweisen konnte. Insbesondere die Mundtrockenheit konnte signifikant im Vergleich zu Anticholinergika reduziert werden. Details zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sind in Modul 4A dargestellt und liefern dort die Begründung für einen Zusatznutzen von Mirabegron versus Tolterodin 4mg retard.

In der Leitlinienauflage der EAU von 2014 „*Urinary incontinence*“ wird Mirabegron die Wirksamkeit bei Dranginkontinenz bescheinigt. Adrenerg verursachte Nebenwirkungen erscheinen gering ausgeprägt und in Studien als nicht klinisch signifikant (Evidenzgrad 1a) (Lucas et al., 2014).

Zusammenfassung zum therapeutischen Bedarf von Patienten mit ÜAB, der trotz der gegenwärtig hauptsächlich eingesetzten Anticholinergika besteht, sowie zum Beitrag von Mirabegron, diesen Bedarf zu decken:

- 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 agiert Mirabegron nach einem völlig neuartigen Wirkprinzip in der Indikation ÜAB.

- Die gegenwärtige medikamentöse „*first-line* Therapie“ zur Behandlung des ÜAB-Syndroms sind Muskarinrezeptor-Antagonisten (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 sowohl zu geringem Therapieerfolg als auch zur Aufrechterhaltung der herabgesetzten Lebensqualität für die Patienten.
- Da Mirabegron spezifisch β_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.
- Durch das verbesserte Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit kann eine höhere Therapieadhärenz vermutet und in Folge unmittelbar und mittelbar ein anhaltend verbesserter Therapieeffekt erzielt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für eine möglichst sachgerechte Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der ÜAB ist deren aktuelle Definition bzw. sind die darin enthaltenen Kriterien ausschlaggebend, da dieses Krankheitsbild durch einen Symptomkomplex definiert wird. Aktuell wird in den für Deutschland relevanten Leitlinien der S2k-Leitlinie „Die überaktive Blase“ von 2010 (DGGG, 2010) und der Leitlinie der DGG von 2009 (DGG, 2009) eine Definition analog der der ICS von 2002 verwendet (Abrams et al., 2009; Abrams et al., 2002). Danach beinhaltet das Syndrom der ÜAB die Speichersymptome Pollakisurie, imperativer Harndrang und Nykturie mit oder ohne Inkontinenz. Diese Definition legt auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) bei der Erteilung der Zulassung für Mirabegron zugrunde (EMA, 2012).

Um für dieses Dossier relevante Schätzungen von Prävalenz und Inzidenz zu erhalten, ist es sinnvoll, für entsprechende Studien die von der ICS definierten Kriterien zu überprüfen und Daten zu verwenden, die in Übereinstimmung mit diesen Kriterien erhoben wurden. Andernfalls kann es zu Über- oder Unterschätzungen der Kenngrößen kommen, da andere

Symptome mit subsumiert wurden (oder andernfalls nicht einbezogen). Generell kann eher davon ausgegangen werden, dass frühere Schätzungen auch unspezifische Symptome mit umfassten. Prävalenzangaben, die sich auf ältere Definitionen der ÜAB beziehen, können deshalb eher zu einer Überschätzung geführt haben.

Des Weiteren sind Daten direkt aus Deutschland primär von Relevanz. Fehlen diese bzw. liegen nur solche in geringer Qualität oder mit hoher Unsicherheit vor, sollten Angaben aus vergleichbaren Ländern berücksichtigt und einbezogen werden.

Wichtig ist auch die Betrachtung der Studienmethodik, die zu den jeweiligen Prävalenz- oder Inzidenzschätzungen geführt haben. So finden sich in der Literatur u.a. Studien aus elektronischen Gesundheitsdaten, Telefon-Interviews in der Allgemeinbevölkerung und Befragungen von Patienten, die ärztliche Praxen aus einem anderen Grund aufsuchten. Daraus resultieren unterschiedliche Angaben, deren Anwendbarkeit auf eine realistische Ableitung der epidemiologischen Kenngrößen Prävalenz und Inzidenz der ÜAB für Deutschland im Rahmen dieses Nutzendossiers überprüft werden wird.

Prävalenz

Im Ergebnis einer Literatursuche und Sichtung der darin zitierten Literatur werden vier Arbeiten als geeignet eingeschätzt, um relevante Prävalenz-Angaben der ÜAB für Deutschland abzuleiten. In der folgenden Tabelle 3-1 werden die Charakteristika dieser vier Studien und die Prävalenzangaben zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-1: Übersicht über Charakteristika ausgewählter Prävalenz-Studien mit höchster Aussagekraft für die Prävalenzschätzung (Punkt-Prävalenz) der ÜAB in Deutschland

	Stewart et al. (2003) (NOBLE)	Temml et al. (2005)	Hampel (2006); Irwin et al. (2006) (EPIC)	Tikkinen et al. (2007)
Definition der ÜAB	Analog ICS 2002 Kriterien	ICS 2002	ICS 2002	ICS 2002
Zeitraum der Erhebung	2000 - 2001	k.A.	2005	2003 - 2004
Stichprobenumfang	5.204	2.418	19.165 total (davon 4.244 in Deutschland)	3.467
Land/Länder	USA	Österreich	Kanada, Deutschland, Italien, Schweden, Großbritannien	Finnland
Art der Stichprobenerhebung	Telefon-Interview	Teilnehmer Gesundheits-Screening	Telefon-Interview	Fragebogen an repräsentativer Stichprobe
Geschlecht	Frauen, Männer	Frauen, Männer	Frauen, Männer	Frauen, Männer

Alters-Range		≥ 18 Jahre	20 bis 91 Jahre	≥ 18 Jahre	18 bis 79 Jahre
Berichtete Prävalenzschätzung		Sampling repräsentativ bezüglich Geschlecht und Alter für US-Bevölkerung; dadurch unadjustierte Schätzung	rohe Prävalenzschätzung	alters-gewichtete Schätzung	alters-adjustierte Schätzung
Prävalenz der Gesamtstudie	Gesamt:	16,5 %	10,8 %	k.A.	k.A.
	Männer:	16,0 %	7,8 %	10,8 %	5,6 %
	Frauen:	16,9 %	13,7 %	12,8 %	9,3 %
Prävalenz für Deutschland	Gesamt:	k.A.	k.A.	12,7 %	k.A.
	Männer:			11,7 %	
	Frauen:			13,7 %	

Bei der Interpretation dieser Angaben fällt auf, dass die Prävalenz für Frauen generell höher liegt als die für Männer, wobei die Studien sich in der Größe dieses Geschlechter-Effektes unterscheiden. Allgemein wird durchgehend berichtet, dass die Prävalenz altersabhängig für beide Geschlechter steigt, ab dem 60. Lebensjahr sehr deutlich. Dabei werden auch geschlechterspezifisch unterschiedliche Anstiege nach dem ÜAB-Typ gefunden: mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz bei Frauen, die unter dem Syndrom der ÜAB bei gleichzeitiger Inkontinenz leiden, stärker zu als bei Männern (Irwin et al., 2006).

Trotz der Anwendung der prinzipiell identischen Kriterien der ÜAB wurden unterschiedliche Instrumente zur Abfrage der Symptome in den Studien eingesetzt (Recall-Periode; Symptomskalen), weshalb eine Vergleichbarkeit der Angaben erschwert ist. Hinzu kommen die unterschiedlichen Sampling-Verfahren und die Präsentation von z.T. nicht altersadjustierten Schätzwerten.

In der Zusammenfassung erscheint die Angabe für Deutschland aus Irwin (Irwin et al., 2006) als die verlässlichste für die hier unternommene Ableitung einer relevanten Prävalenzangabe für Deutschland. Laut dieser Studie liegt die Prävalenz über alle 6 Länder gepoolt bei insgesamt 11,8%. Bei Frauen liegt die Prävalenz bei 12,8% (95% Konfidenzintervall: 12,2% – 13,5%) und bei Männern bei 10,8 % (95% Konfidenzintervall: 10,1% – 11,4%). Die Prävalenz steigt geschlechtsspezifisch mit dem Alter deutlich an. Besonders stark ist der Anstieg ab einem Lebensalter von ca. 60 Jahren. Details der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit sind in der Tabelle 3-2 und für die deutsche Stichprobe in Tabelle 3-3 angegeben.

Tabelle 3-2: Altersabhängigkeit der altersgewichteten Punkt-Prävalenz (Angabe und deren 95% Konfidenzintervall) der ÜAB aus der EPIC-Studie (Irwin et al., 2006)

Alters-Intervall	Frauen	Männer
≤ 39 Jahre	9,7% (8,8% – 10,7%)	7,1% (6,3% - 8,0%)
40 – 59 Jahre	11,2% (10,1% - 12,2%)	8,9% (7,9% - 9,8%)
≥ 60 Jahre	18,3% (16,9% - 19,6%)	19,1% (17,5% - 20,7%)
Alle	12,8% (12,2% - 13,5%)	10,8% (10,1% - 11,4%)

Tabelle 3-3: Altersabhängigkeit der altersgewichteten Punkt-Prävalenz (Angabe und sofern vorhanden deren 95% Konfidenzintervall) der ÜAB aus der deutschen Teilstichprobe der EPIC-Studie (Hampel, 2006)

Alters-Intervall	Frauen (n=2.193)	Männer (n=2.051)	Total (n=4.244)
18 - 29 Jahre	10,6%	7,1%	8,8%
30 – 34 Jahre	12,6%	9,0%	10,8%
35 – 39 Jahre	11,5%	4,4%	7,8%
40 – 44 Jahre	13,8%	9,0%	11,3%
45 – 49 Jahre	11,1%	7,2%	9,1%
50 – 54 Jahre	10,3%	7,9%	9,1%
55 – 59 Jahre	10,6%	8,0%	9,3%
60 – 64 Jahre	14,0%	15,6%	14,8%
65 – 69 Jahre	13,2%	14,8%	14,0%
≥ 70 Jahre	23,9%	32,3%	27,0%
≥ 40 Jahre	15,4%	14,2%	14,8%
Alle	13,7%	11,7%	12,7%

Aus dem über die Alterskategorien inhomogenen Verlauf der Prävalenzen in Tabelle 3-3 wird deutlich, dass die Stichprobengröße der Teilstichprobe aus Deutschland nicht dafür ausreicht, genaue Angaben der Prävalenz pro Geschlecht und pro Alter abzuleiten. Für die Gesamtstichprobe, die geschlechtsspezifische Prävalenz und die Gesamt-Prävalenz für Deutschland ist der Stichprobenumfang für eine hinreichende Genauigkeit jedoch gegeben.

In einer weiteren Prävalenzstudie, die eine Teil-Stichprobe aus Deutschland enthält (insgesamt 6 europäische Länder beteiligt), ergab sich bei Personen \geq 40 Jahre unter

Anwendung der damals gültigen ÜAB-Kriterien eine Prävalenz von 18% (17% für Frauen und 18% für Männer), wobei diese Angaben allerdings nicht alters-standardisiert sind (Milsom et al., 2001). Eine weitere Untersuchung ergab eine nicht-alterstandardisierte Praxis-Prävalenz der ÜAB von 26,5% (Goepel et al., 2002). Folgt man der Arbeit von Reeves et al. (2006), ist es realistisch, bei Verwendung früherer ÜAB-Definitionen ca. 6 Prozentpunkte von der so ermittelten Prävalenz abzuziehen, um diese auf die aktuelle Definition „zu adjustieren“. Wenn man zusätzlich die jeweils fehlende Altersstandardisierung der Prävalenzschätzung und die Tatsache, dass Praxis-Prävalenzen generell höher liegen als die Prävalenz in der Gesamt-Bevölkerung, einbezieht, stützen diese zusätzlichen Angaben aus Deutschland (Goepel et al., 2002; Milsom et al., 2001) einen Bereich von 12% bis 15% als Prävalenz der ÜAB für Deutschland.

Inzidenz

Relevante, fachlich valide Arbeiten zur Inzidenz finden sich in der Literatur nicht. Spezifische Angaben aus Deutschland fehlen dementsprechend. Deshalb können zur Inzidenz hier keine Angaben gemacht werden

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

Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz den nächsten 5 Jahren

	2014	2015	2016	2017	2018
Prävalenz von erwachsenen Frauen mit dem Syndrom der ÜAB	13,7 %	13,7 %	13,7 %	13,7 %	13,7 %
Prävalenz von erwachsenen Männern mit dem Syndrom der ÜAB	11,7 %	11,7 %	11,7 %	11,7 %	11,7 %
Prävalenz von erwachsenen Patienten mit dem Syndrom der ÜAB (gesamt)	12,7 %	12,7 %	12,7 %	12,7 %	12,7 %

Wie dargestellt, steigt die Prävalenz der ÜAB alters- und geschlechtsabhängig. Da die ÜAB-bedingte Mortalität insgesamt keine relevante Rolle spielt, kann es zu Veränderungen der

Prävalenz über die Zeit nur durch Veränderungen in der Altersverteilung der (deutschen) Bevölkerung kommen. Bei dem bekanntlich stetig zunehmenden Anteil älterer Menschen an der deutschen Bevölkerung ist deshalb von einer im Zeitverlauf steigenden Prävalenz auszugehen.

Unter Berücksichtigung der gegenwärtig vorhandenen Genauigkeit der Prävalenzschätzungen für Deutschland und dem für einen Zeitraum von 5 Jahren als gering anzusehenden Trend in der Verschiebung der Altersverteilung wird hier jedoch von einer konstanten Prävalenz über die nächsten 5 Jahre ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mirabegron	Männer (≥ 18 Jahre): $32.418.810 \times 0,117 = 3.793.001$ Frauen (≥ 18 Jahre): $34.662.280 \times 0,137 = 4.748.732$ Gesamt^a (≥ 18 Jahre) = $67.081.115 \times 0,127 = 8.519.302$ Gesamt^e (≥ 18 Jahre) = 8.541.733	Männer (≥ 18 Jahre): $28.169.028^b \times 0,117 = 3.295.776$ Frauen (≥ 18 Jahre): $30.118.401^b \times 0,137 = 4.126.221$ Gesamt^c (≥ 18 Jahre) = $58.287.878^d \times 0,127 = 7.402.561$ Gesamt^e (≥ 18 Jahre) = 7.421.997

a: Gesamtzielpopulation aus Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre (aus: Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2014)) mal Gesamtprävalenz der ÜAB

b: Geschätzte männliche bzw. weibliche GKV-Population ≥ 18 Jahre = 86,891 % der männlichen bzw. weiblichen Zielpopulation ≥ 18 Jahre (letztere aus: Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2014))

c: Geschätzte GKV-Population ≥ 18 Jahre mal Gesamtprävalenz der ÜAB

d: Geschätzte GKV-Population ≥ 18 Jahre = 83,622 % der gesamten GKV-Population (aus: Bundesministerium für Gesundheit (2014))

e: Summe der Frauen mit ÜAB und der Männer mit ÜAB in der jeweiligen Population

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenzen entstammen – wie in Abschnitt 3.2.3 abgeleitet und begründet – der Arbeit von Irwin et al. (2006). Die weitere dazu herangezogene Literatur stützt diese Angaben.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation berechnet sich damit aus der Gesamt-Prävalenz, angewendet auf die offiziellen Daten der Bevölkerung Deutschlands (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2014), wobei nur Personen, die mindestens 18 Jahre alt sind, einbezogen werden können, da die Zulassung erst ab 18 Jahren (Erwachsene) ausgesprochen wurde. Die konkrete Berechnung ist aus Tabelle 3-4 ersichtlich.

Die Anzahl der ÜAB-Patienten, die GKV-versichert und mindestens 18 Jahre alt sind, ergibt sich wie dargestellt durch Multiplikation der Gesamt-Prävalenz für die Gesamtpopulation mit der geschätzten Zahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre (inkl. Mitversicherten, Quelle: Bundesministerium für Gesundheit (2014)). Diese Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre muss geschätzt werden, da diese Angabe nicht öffentlich zugänglich ist. Die Berechnung erfolgt, indem der Anteil der Bevölkerung ≥ 18 Jahre an der Gesamtbevölkerung (83,622%) auf die Gesamtanzahl an GKV-Versicherten (inkl. Mitversicherten) angewandt wird.

Da geschlechtsspezifische Angaben zur Zahl der GKV-Versicherten ebenfalls nicht vorliegen, wird die geschlechtsspezifische Zahl der GKV-Versicherten Frauen und Männer ≥ 18 Jahre berechnet, indem der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung (86,891%) analog auf die Zahl aller in Deutschland lebenden Frauen bzw. Männer ≥ 18 Jahre angewandt wird. Diese Werte werden wiederum mit der geschlechterspezifischen Prävalenz der ÜAB multipliziert, um die Angaben in Tabelle 3-4 zu erhalten.

Nach diesem dargestellten Berechnungsweg bestehen nunmehr jeweils zwei Berechnungsmöglichkeiten für die Größe der Gesamt-Zielpopulation und die Gesamtanzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation: Einmal direkt über die in der Quelle angegebene Größe der Zielpopulation (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2014) sowie über die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten ≥ 18 Jahre. Der zweite Berechnungsweg nutzt die

jeweilige Summe der Anzahl der Frauen und Männer ≥ 18 Jahre in den jeweiligen Populationen. Es wird schließlich der jeweils höhere Wert aus diesen beiden Varianten für die weiteren Berechnungen im Dossier herangezogen (und ist deshalb in Tabelle 3-4 fett hervorgehoben).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mirabegron	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der ÜAB	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	7.421.997

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4A dargelegt, ist die Population mit Zusatznutzen identisch mit der Zielpopulation für Mirabegron in der Indikation der ÜAB. Dadurch ist die in Tabelle 3-5 angegebene Zahl der GKV-Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch mit der Zahl der GKV-Patienten ≥ 18 Jahre in der Zielpopulation. Diese und deren Ableitung wurden in Abschnitt 3.2.4 dargestellt und begründet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

3.2.1 und 3.2.2

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind aus den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Darüber hinaus wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen für die ÜAB wurde auf Ausführungen in relevanten Leitlinien zur ÜAB, Überblicksliteratur und Lehrbüchern und die darin zitierten Primärstudien zugegriffen. Weiter wurde wiederum darin zitierte Literatur verwendet und es wurde auch eine Literaturrecherche nach „Prävalenz“ und „Inzidenz“ der ÜAB durchgeführt. Dabei wurde die Suche auf einen Zeitraum ab 2000 eingeschränkt. Darüber hinaus wurden auch drei Cochrane-Reviews aus den Jahren 2006 und 2012, die sich unterschiedlichen Fragestellungen im Zusammenhang mit der medikamentösen Behandlung der ÜAB widmen, bezüglich der darin zitierten Quellen zu Prävalenz und Inzidenz ausgewertet (Madhuvrata et al., 2012; Nabi et al., 2006; Rai et al., 2012).

Die Angaben zur Bevölkerungsgröße entstammen der aktuellen Ausgabe des Zensus der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2014).

Die Anzahl der GKV-Versicherten (inkl. Mitversicherter) wurde einer aktualisierten Fassung der vorgegebenen Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (Bundesministerium für Gesundheit, 2014).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] ABRAMS, P. 2003. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology*, 62, 28-37; discussion 40-2.
- [2] ABRAMS, P., ARTIBANI, W., CARDOZO, L., DMOCHOWSKI, R., VAN KERREBROECK, P., SAND, P. & INTERNATIONAL CONTINENCE, S. 2009. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn*, 28, 287.
- [3] ABRAMS, P., CARDOZO, L., FALL, M., GRIFFITHS, D., ROSIER, P., ULMSTEN, U., VAN KERREBROECK, P., VICTOR, A., WEIN, A. & STANDARDISATION SUB-COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL CONTINENCE, S. 2002. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 21, 167-78.
- [4] ANDERSSON, K. E. 2004. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*, 3, 46-53.
- [5] ARCHER, J. S. 1999. NAMS/Solvay Resident Essay Award. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause*, 6, 71-8.
- [6] 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/drug/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm300110.pdf> [Zugriff am: 04.11.2013].
- [7] BANAKHAR, M. A., AL-SHAJJI, T. F. & HASSOUNA, M. M. 2012. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J*, 23, 975-82.
- [8] BROWN, J. S., MCGHAN, W. F. & CHOKROVERTY, S. 2000. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care*, 6, S574-9.
- [9] BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Abrufbar unter: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung.html> [Zugriff am: 19.03.2014].
- [10] 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.
- [11] CHAPPLE, C. R., KHULLAR, V., GABRIEL, Z., MUSTON, D., BITOUN, C. E. & WEINSTEIN, D. 2008. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 54, 543-62.
- [12] COYNE, K. S., PAYNE, C., BHATTACHARYYA, S. K., REVICKI, D. A., THOMPSON, C., COREY, R. & HUNT, T. L. 2004. The impact of urinary urgency

- and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health*, 7, 455-63.
- [13] COYNE, K. S., SEXTON, C. C., KOPP, Z. S., EBEL-BITOUN, C., MILSOM, I. & CHAPPLE, C. 2011. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int*, 108, 1459-71.
- [14] DGG. 2009. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie: Harninkontinenz. Abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/084-001_S2_Harninkontinenz_09-2009_09-2014.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [15] DGGG. 2010. S2k-Leitlinie: Die überaktive Blase (ÜAB). Abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0071_S2k_Ueberaktive_Blase.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [16] 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].
- [17] FRITSCH, H. 2009. Was sind die anatomischen und physiologischen Grundlagen einer Inkontinenz? In: PERABO, F. & NAUMANN, G. (eds.) *Inkontinenz*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.
- [18] GOEPEL, M., HOFFMANN, J. A., PIRO, M., RUBBEN, H. & MICHEL, M. C. 2002. Prevalence and physician awareness of symptoms of urinary bladder dysfunction. *Eur Urol*, 41, 234-9.
- [19] GRAVAS, S., BACHMANN, A., DESCAZEAUD, A., DRAKE, M., GRATZKE, C., MADERSBACHER, S., MAMOULAKIS, C., OELKE, M. & TIKKINEN, K. A. O. 2014. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO); Abrufbar unter: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/13%20Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_LR%20\(2\).pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/13%20Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_LR%20(2).pdf) [Zugriff am: 22.05.2014].
- [20] HAMPEL, C. I., D.E.; HUBBE, M. 2006. Prävalenz des Syndroms der überaktiven Blase (OAB): Deutsche Daten der EPIC Studie. *17. Arbeitstreffen des Forum Urodynamicum e.V. vom 09. - 11. März 2006*.
- [21] HATANAKA, T., UKAI, M., WATANABE, M., SOMEYA, A., OHTAKE, A., SUZUKI, M., UESHIMA, K., SATO, S. & KAKU, S. 2013. Effect of mirabegron, a novel beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function during storage phase in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 386, 71-8.
- [22] IRWIN, D. E., MILSOM, I., HUNSKAAR, S., REILLY, K., KOPP, Z., HERSCHORN, S., COYNE, K., KELLEHER, C., HAMPEL, C., ARTIBANI, W. & ABRAMS, P. 2006. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 50, 1306-14; discussion 1314-5.
- [23] IRWIN, D. E., MILSOM, I., KOPP, Z., ABRAMS, P. & GROUP, E. S. 2008. Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. *Eur Urol*, 53, 1029-37.
- [24] 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.
- [25] LUCAS, M. G., BEDRETDINOVA, D., BOSCH, J. L. H. R., BURKHARD, F., CRUZ, F., NAMBIAR, A. K., NILSSON, C. G., DE RIDDER, D. J. M. K., TUBARO, A. & PICKARD, R. S. 2014. EAU Guidelines on Urinary Incontinence; Abrufbar unter: http://www.uroweb.org/gls/pdf/20%20Urinary%20Incontinence_LR.pdf [Zugriff am: 22.05.2014].
- [26] LUCAS, M. G., BOSCH, R. J., BURKHARD, F. C., CRUZ, F., MADDEN, T. B., NAMBIAR, A. K., NEISIUS, A., DE RIDDER, D. J., TUBARO, A., TURNER, W. H., PICKARD, R. S. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, U. 2012. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*, 62, 1130-42.
- [27] MADHUVRATA, P., CODY, J. D., ELLIS, G., HERBISON, G. P. & HAY-SMITH, E. J. 2012. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD005429.
- [28] MCDONAGH, M. S., SELOVER, D., SANTA, J. & THAKURTA, S. 2009. *Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4*. Portland (OR).
- [29] MILLER, J. & HOFFMAN, E. 2006. The causes and consequences of overactive bladder. *J Womens Health (Larchmt)*, 15, 251-60.
- [30] MILSOM, I., ABRAMS, P., CARDOZO, L., ROBERTS, R. G., THUROFF, J. & WEIN, A. J. 2001. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 87, 760-6.
- [31] NABI, G., CODY, J. D., ELLIS, G., HERBISON, P. & HAY-SMITH, J. 2006. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003781.
- [32] NISHIZAWA, S., BENKELFAT, C., YOUNG, S. N., LEYTON, M., MZENGEZA, S., DE MONTIGNY, C., BLIER, P. & DIKSIC, M. 1997. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 5308-13.
- [33] OUSLANDER, J. G. 2004. Management of overactive bladder. *N Engl J Med*, 350, 786-99.
- [34] RAI, B. P., CODY, J. D., ALHASSO, A. & STEWART, L. 2012. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD003193.
- [35] REEVES, P., IRWIN, D., KELLEHER, C., MILSOM, I., KOPP, Z., CALVERT, N. & LLOYD, A. 2006. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol*, 50, 1050-7.
- [36] STATISTISCHE ÄMTER DES BUNDES UND DER LÄNDER. 2014. Zensus Kompakt, Ergebnisse des Zensus 2011. Abrufbar unter: www.statistikportal.de [Zugriff am: 19.03.2014].
- [37] STEERS, W. D. 2002. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol*, 4 Suppl 4, S7-S18.
- [38] STEWART, W. F., VAN ROOYEN, J. B., CUNDIFF, G. W., ABRAMS, P., HERZOG, A. R., COREY, R., HUNT, T. L. & WEIN, A. J. 2003. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 20, 327-36.

- [39] 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.
- [40] TEMML, C., HEIDLER, S., PONHOLZER, A. & MADERSBACHER, S. 2005. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol*, 48, 622-7.
- [41] 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.
- [42] TIKKINEN, K. A., TAMMELA, T. L., RISSANEN, A. M., VALPAS, A., HUHTALA, H. & AUVINEN, A. 2007. Is the prevalence of overactive bladder overestimated? A population-based study in Finland. *PLoS One*, 2, e195.
- [43] TYAGI, P., TYAGI, V. & CHANCELLOR, M. 2011. Mirabegron: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*, 10, 287-94.
- [44] TYAGI, S., THOMAS, C. A., HAYASHI, Y. & CHANCELLOR, M. B. 2006. The overactive bladder: Epidemiology and morbidity. *Urol Clin North Am*, 33, 433-8, vii.
- [45] WAGG, A., COMPION, G., FAHEY, A. & SIDDIQUI, E. 2012. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*, 110, 1767-74.
- [46] WEIN, A. J. & RACKLEY, R. R. 2006. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol*, 175, S5-10.
- [47] WHO. 2003. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Abrufbar unter: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [48] YAMAGUCHI, O. & CHAPPLE, C. R. 2007. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn*, 26, 752-6.
- [49] YOSHIDA, M., MIYAMAE, K., IWASHITA, H., OTANI, M. & INADOME, A. 2004. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology*, 63, 17-23.
- [50] ZHU, Q., RITCHIE, J., MAROUF, N., DION, S. B., RESNICK, N. M., ELBADAWI, A. & KUCHEL, G. A. 2001. Role of ovarian hormones in the pathogenesis of impaired detrusor contractility: evidence in ovariectomized rodents. *J Urol*, 166, 1136-41.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (Zielpopulation)	kontinuierlich 1 x täglich 25 mg/50 mg	kontinuierlich (365 Einnahmen pro Jahr)	365
Tolterodin (4 mg retard Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (Zielpopulation)	kontinuierlich 1 x täglich 4 mg	kontinuierlich (365 Einnahmen pro Jahr)	365
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)	kontinuierlich 1 x täglich 25 mg/50 mg	kontinuierlich (365 Einnahmen pro Jahr)	365
Tolterodin (4 mg retard Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)	kontinuierlich 1 x täglich 4 mg	kontinuierlich (365 Einnahmen pro Jahr)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation entspricht der Patienten-Population mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, da sowohl Mirabegron als auch Tolterodin bei allen Patienten unter Beachtung aller Anwendungsbeschränkungen mit dem Syndrom der ÜAB eingesetzt werden können.

Mirabegron

Mirabegron wird gemäß Fachinformation dauerhaft einmal täglich eingenommen, solange die Symptome der ÜAB bestehen. Die 50 mg-Stärke stellt dabei die Standarddosierung dar (Astellas Pharma Europe B.V., 2013).

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion wird eine Dosis von 25 mg Mirabegron empfohlen, wenn diese Patienten nicht gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren (wie Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir oder

Clarithromycin) einnehmen. Ebenfalls wird eine Dosis von 25 mg Mirabegron bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion oder Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion empfohlen, wenn diese gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten (Astellas Pharma Europe B.V., 2013). Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mäßiger Leberfunktionsstörung, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, wird Mirabegron ebenso nicht empfohlen wie für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen im Endstadium oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) sowie für Patienten mit schwerer, nicht behandelter Hypertonie.

Tolterodin

Tolterodin wird ebenso als eine Dauermedikation einmal täglich eingenommen. Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg täglich (Hormosan Pharma GmbH, 2012).

Mit der Verfügbarkeit der Tolterodin 4 mg retard (Hartkapseln) zur Einmalgabe wurden vergleichende Untersuchungen mit der Gabe von schnell freisetzenden Filmtabletten in der Dosierung von 2 x 2 mg zur Wirksamkeit und Verträglichkeit durchgeführt. Die Autoren Van Kerrebroeck et al. (2001) stellten fest, dass die 4 mg Retardform effektiver Inkontinenzepisoden reduziert und besser verträglich ist, insbesondere in Bezug auf Mundtrockenheit aller Schweregrade.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	kontinuierlich 1 x täglich 25 mg/ 50 mg	365
Tolterodin (4 mg retard Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	kontinuierlich 1 x täglich 4 mg	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	365	25 mg/ 50 mg	1 x täglich 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg 1 x täglich 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg
Tolterodin (4 mg retard Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	365	4 mg	1 x täglich 4 mg x 365 Tage = 1.460 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Mirabegron

Mirabegron wird laut Fachinformation mit einer einmal täglichen Gabe von 50 mg und nur bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen mit einer reduzierten Gabe von 25 mg empfohlen (Astellas Pharma Europe B.V., 2013). Da es sich bei Mirabegron um eine neue Therapie handelt, ist noch keine DDD durch das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) und Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vergeben (WIdO, 2014). Eine Recherche im Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index der WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC) hat ergeben, dass die DDD für Mirabegron 50 mg beträgt (WHOC, 2014). Mirabegron ist eine Dauertherapie und wird täglich eingenommen. Somit beläuft sich der Jahresdurchschnittsverbrauch je Patient auf 18.250 mg (1 x täglich 50 mg) bzw. 9.125 mg (1 x täglich 25 mg).

Tolterodin

Für Tolterodin beträgt die DDD 4 mg (WIdO, 2014). Tolterodin wird ebenfalls als Dauermedikation täglich verabreicht, wodurch sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1.460 mg (1 x täglich 4 mg) ergibt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	184,99 Euro ^a (100 Tabletten à 25 mg/50 mg)	173,56 Euro ^b
Tolterodin-Hormosan (4 mg Hartkapseln retardiert)	102,84 Euro ^c (98 Tabletten à 4 mg)	96,68 Euro ^d
a: Kosten basieren auf einem Herstellerabgabepreis von 137,63 Euro. b: Kosten nach Subtraktion des Herstellerrabatts (7%) von 9,63 Euro und des Apothekenrabatts von 1,80 Euro. c: Kosten basieren auf einem Herstellerabgabepreis von 72,65 Euro. d: Kosten nach Subtraktion des Herstellerrabatts (6%) von 4,36 Euro und des Apothekenrabatts von 1,80 Euro.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6% (Tolterodin) bzw. 7% (Mirabegron) auf den Herstellerabgabepreis ohne Umsatzsteuer.

Die Angaben zu den Kosten für Mirabegron und Tolterodin basieren jeweils auf der günstigsten Packung bezogen auf die Tagestherapiekosten. Von den verfügbaren Packungsgrößen 30, 50 und 100 ist dies bei Mirabegron die Packung mit jeweils 100 Tabletten bei beiden Dosierungen und bei Tolterodin die Packung mit 98 Tabletten. Eine

ausführliche Herleitung zur zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgröße erfolgt im nachfolgenden Abschnitt.

Mirabegron

Die Angaben zu den Preisen für Mirabegron, welches in einer Wirkstärke von 50 mg bzw. 25 mg und einer Packungsgröße von 30, 50 und 100 Tabletten erhältlich ist, entstammen der Anmeldung des Produktes bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) GmbH, welche Voraussetzung für die Aufnahme in die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauertaxe) ist.

Die Kosten für Mirabegron 50 mg und 25 mg unterscheiden sich nicht, sodass die Angaben zu den Kosten auf beide Dosierungen gleichermaßen zutreffen und nur einmal dargestellt werden.

Der Apothekenabgabepreis von Mirabegron 50 mg und 25 mg in der Packung mit 100 Tabletten beträgt 184,99 Euro (inklusive 19% MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 137,63 Euro). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 9,63 Euro pro Packung.

Somit ergeben sich für eine Packung Mirabegron (100 Tabletten à 50 mg und 25 mg) Kosten für die GKV in Höhe von 173,56 Euro.

GKV-Kosten = Apothekenabgabepreis (184,99 €) – Apothekenabschlag (1,80 €) – Herstellerrabatt (7% des Herstellerabgabepreises von 137,63 € = 9,63 €) = 173,56 €

Tolterodin

Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauertaxe entnommen (Zugriff am 15.05.2014).

Für die Kostenbetrachtung von Tolterodin wurde die günstigste Handelsform basierend auf den Tagestherapiekosten gewählt. Für die 4 mg-retard Dosierung wurde entsprechend die Handelsform Tolterodin-Hormosan 4 mg Hartkapseln retardiert für die Kostenbetrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet.

Der Apothekenabgabepreis von Tolterodin-Hormosan 4 mg Hartkapseln retardiert in der Packung mit 98 Tabletten beträgt 102,84 Euro (inkl. 19% MwSt.; basierend auf einem Herstellerabgabepreis von 72,65 Euro). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 4,36 Euro pro Packung.

Somit ergeben sich für eine Packung Tolterodin-Hormosan 4 mg Hartkapseln retardiert (98 Tabletten à 4 mg) Kosten für die GKV in Höhe von 96,68 Euro.

GKV-Kosten = Apothekenabgabepreis (102,84 Euro) – Apothekenabschlag (1,80 Euro) – Herstellerrabatt (6% des Herstellerabgabepreises von 72,65 Euro = 4,36 Euro) = 96,68 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	Keine	Keine	Keine
Tolterodin-Hormosan (4 mg Hartkapseln retardiert)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Mirabegron als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Laut Fachinformation der zwei Präparate ist keine regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV notwendig (Astellas Pharma Europe B.V., 2013; Hormosan Pharma GmbH, 2012).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine
Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es entstehen sowohl bei der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mirabegron als auch bei Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Somit entstehen auch keine zusätzlichen Kosten für die GKV.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	Keine	Keine	Keine
Tolterodin-Hormosan (4 mg Hartkapseln retardiert)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	Keine	Keine	Keine

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^f	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,f}
Mirabegron (25 mg/50 mg Retardtabletten)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	633,49 Euro ^b (365 Behandlungstage x 1,74 Euro Tagestherapiekosten)	4.701.728.621,96 Euro ^c
Tolterodin-Hormosan (4 mg Hartkapseln retardiert)	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	360,08 Euro ^d (365 Behandlungstage x 0,99 Euro Tagestherapiekosten)	2.672.539.944,24 Euro ^e

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient: Als Tagestherapiekosten pro Patient ergeben sich: 173,56 Euro (Kosten pro Packung abzüglich aller gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) / 100 (100 Tabletten pro Packung entsprechen 100 Behandlungstagen) = 1,74 Euro Tagestherapiekosten pro Patient.
Jahrestherapiekosten pro Patient: 1,74 Euro x 365 Behandlungstage/Jahr = 633,49 Euro

c: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt: 633,49 Euro (Jahrestherapiekosten pro Patient) x 7.421.997 Patienten (Anzahl GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation) = 4.701.728.621,96 Euro

d: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient: Als Tagestherapiekosten pro Patient ergeben sich: 96,68 Euro (Kosten pro Packung abzüglich aller gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) / 98 (98 Tabletten pro Packung entsprechen 98 Behandlungstagen) = 0,99 Euro Tagestherapiekosten pro Patient.
Jahrestherapiekosten pro Patient: 0,99 Euro x 365 Behandlungstage/Jahr = 360,08 Euro

e: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt: 360,08 Euro (Jahrestherapiekosten pro Patient) x 7.421.997 Patienten (Anzahl GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation) = 2.672.539.944,24 Euro

f: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, beträgt die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit dem Syndrom der ÜAB 7.421.997 Patienten (Zielpopulation – identisch mit der Population mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen).

Eine Schätzung des erwarteten Versorgungsanteils für Mirabegron wird unter Berücksichtigung der folgenden möglichen Einflussfaktoren vorgenommen:

- Versorgungskontext der ÜAB
 - Versorgungssituation Anticholinergika
 - Therapieabbrüche bei ÜAB
 - Einfluss von Steuerungsinstrumenten
 - Weitere Neuzulassungen
- Erwartete Versorgung mit Mirabegron
 - Kontraindikationen und Therapieabbrüche
 - Patientenpräferenzen
 - Ambulanter und stationärer Bereich

Versorgungskontext der ÜAB

Versorgungssituation Anticholinergika

Nicht alle Patienten mit dem Syndrom der ÜAB nehmen auch ärztliche Hilfe in Anspruch. Der Anteil der Patienten, die aufgrund ihrer Symptome zumindest einen Arzt aufsuchen, wird mit 60% aller Patienten mit dem Syndrom der ÜAB beziffert (Milsom et al., 2001). Diese Arbeit bezieht sich jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 40 Jahre alt waren und wird demzufolge für die hier relevante Zielpopulation (ÜAB-Patienten ab dem 18. Lebensjahr) eine Überschätzung darstellen. Eine weitere Untersuchung ergab einen geringeren Anteil der ÜAB-Patienten, die einen Arzt konsultieren (Irwin et al., 2008). Im Ergebnis dieser Fall-Kontroll-Studie in 5 Europäischen Ländern wird ein Anteil von circa 38% der ÜAB-Patienten berichtet, die wegen ihrer Symptomatik einen Arzt konsultiert haben (Irwin et al., 2008). Somit kann von ungefähr 40% der Patienten ausgegangen werden, die wegen der ÜAB-Symptome einen Arzt konsultieren.

Nicht alle ÜAB-Patienten, die einen Arzt konsultiert haben, werden medikamentös behandelt. In der Publikation von Milsom et al. (2001) wird der Anteil derer, die Medikamente gegen ihre Symptome erhalten, mit 27% der Patienten, die ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, angegeben.

Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass ein Anteil von circa 10,8% ($0,4 \times 0,27$) der ÜAB-Patienten eine medikamentöse Behandlung erhalten. Bezogen auf eine ÜAB-Prävalenz von 12,7% liegt der Anteil der behandelten ÜAB-Patienten an der GKV-Population ≥ 18 Jahre (aktueller Stand: 58.287.878 Personen, siehe Tabelle 3-4) bei 1,4%.

Aus einer erst kürzlich erschienen Publikation lässt sich eine Prävalenz der medikamentös behandelten erwachsenen ÜAB-Patienten, bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten, von ca. 1,1% ermitteln (aus der Publikation abgeleitet anhand der Daten der AOK Rheinland/Hamburg, die hier als repräsentativ für das Bundesgebiet angesehen werden) (Felder und Mayrhofer, 2014). Die Studie untersuchte die Anzahl aller tatsächlich mindestens einmal wegen ÜAB medikamentös behandelte Patienten anhand der Verordnungsdaten aus dem Jahr 2009 dieser Krankenkasse.

Der Wert von 1,1% ergibt sich, wenn man die identifizierten Patienten mit mindestens einmaliger medikamentöser Behandlung der ÜAB im Jahr 2009 (25.900 Patienten) durch die Anzahl der in diesem Jahr in dieser Krankenkasse Versicherten, die älter als 18 Jahre sind, teilt. Die Anzahl der medikamentös behandelten Patienten mit ÜAB, die noch nicht das 18. Lebensjahr erreicht hatten, wird als vernachlässigbar angesehen. Da die Anzahl aller Versicherten in der AOK Rheinland /Hamburg für 2009 mit 2,9 Millionen angegeben wird (Felder und Mayrhofer, 2014), musste zunächst eine Abschätzung vorgenommen werden, um die Anzahl des relevanten Nenners für die Prävalenzangabe zu ermitteln. Aus den Angaben zum Zensus 2009 (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2014) ergab sich, dass ca. 16% der Bevölkerung jünger als 18 Jahre alt sind (siehe Tabelle 3-4). Somit ist für diese Studie von ca. 2.425.000 Versicherten auszugehen, die mindestens 18 Jahre alt waren. Daraus resultiert der eingangs bereits genannte Wert von 1,1% für die Prävalenz der medikamentös behandelten erwachsenen Patienten mit ÜAB innerhalb der GKV. Diese Untersuchung liefert die validesten und aktuellsten Daten zur Abschätzung der Prävalenz medikamentös behandelte ÜAB-Patienten im Bereich der GKV in Deutschland und wird daher für die Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile genutzt.

Es kann davon ausgegangen werden, dass Mirabegron - aufgrund der bestehenden *first-line* Therapie mit Anticholinergika - in den meisten Fällen als *second-line* Therapie bei ÜAB-Patienten eingesetzt werden wird, bei denen Anticholinergika nicht ausreichend gewirkt haben oder nicht vertragen wurden. Folglich ist für Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin mit einem erheblich geringeren Anteil an der Versorgung der ÜAB-Patienten zu rechnen.

Therapieabbrüche bei ÜAB

Die Rate an Therapieabbrüchen ist hingegen im gegebenen Zusammenhang hochrelevant. Die Versorgungssituation, die sich im Wesentlichen auf die Behandlung mit Anticholinergika beschränkt, ist dadurch gekennzeichnet, dass viele Patienten nur eine relativ geringe Therapietreue (Adhärenz) unter der Behandlung mit Anticholinergika aufweisen. Für Tolterodin ER beschreiben Wagg et al. (2012), dass nach 3 Monaten nur noch 47%, nach 6

Monaten noch 36% und nach 12 Monaten noch 28,2% der Patienten eine Therapie mit Tolterodin ER fortführen.

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Eine Prüfung der Rahmenvorgaben für Inhalte der Arzneimittelvereinbarungen nach §84 Abs. 7 des SGB V zwischen GKV-SV und KBV für das Jahr 2014 hat ergeben, dass dort keine entsprechenden Leitsubstanzen/Quoten für das betroffene Marktsegment festgeschrieben sind (GKV-SV und KBV, 2014). Regionale Vereinbarungen können hier nicht berücksichtigt werden. Somit liegen keine Arzneimittelsteuerungsinstrumente vor, die zu berücksichtigen sind. Lediglich die Nennung der Anticholinergika als *first-line* Therapie in den Leitlinien zur Behandlung der ÜAB hat einen Einfluss auf das Ordnungsverhalten der Ärzte (DGG, 2009; DGGG, 2010).

Weitere Neuzulassungen

Es stehen keine Neuzulassungen an. Weitere medikamentöse Therapieoptionen werden deshalb für die derzeitige Abschätzung der Versorgungsanteile von Mirabegron nicht berücksichtigt.

Erwartete Versorgung mit Mirabegron

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

Als Kontraindikationen zu Mirabegron sind in der Fachinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen Bestandteilen genannt (Astellas Pharma Europe B.V., 2013). Es ist somit nicht zu erwarten, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine Rolle spielen werden.

Für Mirabegron liegen verständlicherweise noch keine Daten zu Therapieabbrüchen aus dem Versorgungsalltag vor. Astellas geht jedoch davon aus, dass die Adhärenz im Vergleich zu einer Behandlung mit Anticholinergika aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils deutlich höher sein wird. Wenn jedoch von einer ununterbrochenen Behandlungsdauer von einem Jahr für die Berechnung der Jahrestherapiekosten ausgegangen werden soll, wird das tatsächlich zu erwartende Volumen der Mirabegron-Verordnungen sicherlich überschätzt.

Patientenpräferenzen

Sowohl Tolterodin als auch Mirabegron sind einmal täglich oral einzunehmen. Diese Art der Einnahme dürfte für die meisten Patienten kein Problem sein. Die Darreichungsform wird somit keinen Einfluss auf die Patientenpräferenzen haben. Wirksamkeit und unerwünschte Ereignisse kann der Patient vor Therapiebeginn selbst nicht einschätzen. Es ist folglich zu erwarten, dass er sich der Empfehlung seines Arztes anschließen wird. Aus diesem Grund werden Patientenpräferenzen *per se* für die Auswahl des Arzneimittels „Mirabegron oder Anticholinergikum“ keine Rolle spielen.

Ambulanter und stationärer Bereich

In der Regel wird die ÜAB nicht stationär behandelt und folglich Mirabegron nicht eingesetzt.

Schlussfolgerungen zum erwarteten Versorgungsanteil

In Anbetracht zuletzt eingeführter Produkte in der ÜAB-Therapie in Deutschland wird für Mirabegron ein Marktanteil von 5% im ersten Jahr und von 10 % im Folgejahr erwartet. Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der in Deutschland behandelten ÜAB-Patienten bei circa 1,1% liegt. Daraus abgeleitet ergibt sich ein erwarteter Versorgungsanteil von circa **32.058** ÜAB-Patienten im ersten Jahr und **64.167** ÜAB-Patienten im zweiten Jahr nach Markteinführung. Eine ausführliche Darstellung der Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile ist in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Berechnung der erwarteten Anzahl der mit Mirabegron behandelten Personen im ersten und zweiten Jahr nach Markteinführung in Deutschland

Annahme	Berechnung	Anzahl Personen
Geschätzte GKV-Population \geq 18 Jahre (Bundesministerium für Gesundheit, 2014)	siehe Tabelle 3-4	58.287.878
Anteil der ÜAB-Patienten, die einen Arzt konsultieren und medikamentös behandelt werden (Felder und Mayrhofer, 2014): 1,1%	$58.287.878 \times 0,011$	641.167
Anteil der mit Mirabegron behandelten Patienten im ersten Jahr : 5%	$641.167 \times 0,05$	32.058
Anteil der mit Mirabegron behandelten Patienten im zweiten Jahr : 10%	$641.167 \times 0,10$	64.117

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

Ausgehend von den zuvor beschriebenen Angaben zur realen Versorgungssituation der Patienten mit dem Syndrom der ÜAB wird erwartet, dass circa **32.058** erwachsene Patienten mit ÜAB im ersten Jahr nach Einführung und **64.117** ÜAB-Patienten im zweiten Jahr mit Mirabegron behandelt werden. Damit betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV circa **18.543.036,65 Euro** im ersten Jahr und **37.086.073,31 Euro** im zweiten Jahr (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-16: Änderung der Jahrestherapiekosten auf Grundlage der erwarteten Versorgungsanteile von Mirabegron

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^c
Mirabegron 25 mg/50 mg Retardtabletten	Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der ÜAB	578,42 Euro (365 Behandlungstage x 1,58 Euro Tagestherapiekosten)	18.543.036,65 Euro ^a 37.086.073,31 Euro ^b
<p>a: Ausgehend von einer Patientenzahl von insgesamt 32.058 erwachsenen Patienten mit ÜAB im ersten Jahr. b: Ausgehend von einer Patientenzahl von insgesamt 64.116 erwachsenen Patienten mit ÜAB im zweiten Jahr. c: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt.</p>			

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Erläuterung zu dem Abschnitt 3.3.7 wurde in der aktuellen G-BA Dossier-Vorlage scheinbar von Abschnitt 3.2.6 übernommen. Diese sind für dieses Kapitel jedoch nicht anwendbar. Es wurde daher die Erläuterung aus der Vorgängerversion der G-BA Dossier-Vorlage (Version vom 20.01.2011) verwendet.

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.3.1

Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden ist.

3.3.2

Für Mirabegron wurden die Angaben aus dem ATC/DDD Index 2014 des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) zur Bestimmung des Verbrauchs verwendet, da noch keine Angaben zur DDD für Mirabegron von DIMDI bzw. dem WIdO vorliegen (WHOCC, 2014; WIdO, 2014). Für Tolterodin wurden die DDD-Angaben des WIdO zur Bestimmung des Verbrauchs herangezogen (WIdO, 2014).

3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauertaxe (Stand: 28.04.2014). Um die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Mirabegron und die zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin mit validen Angaben für das Jahr 2014 zu belegen, wurden die aktuell in der Lauertaxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise im Abschnitt 3.1 als Grundlage verwendet. Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a Abs. 8 SGB V genannten Rabatte), auf Basis der aktuellen Fassung des SGB V angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen.

3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung (gemäß FachInfo-Service) vollumfänglich im Hinblick auf notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnungen sonstiger Leistungen zulasten der GKV im Rahmen der Behandlung mit Mirabegron bzw. Tolterodin durchsucht.

3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet.

3.3.6

Die Angaben zum Versorgungskontext sind den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Es wurde darüber hinaus eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt und die identifizierten und verwendeten Quellen angegeben.

Die Angaben zu Kontraindikationen entstammen der Fachinformation zu Mirabegron (Astellas Pharma Europe B.V., 2013).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V. 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: 19.03.2014].
- [2] BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Abrufbar unter: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung.html> [Zugriff am: 19.03.2014].

- [3] DGG. 2009. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie: Harninkontinenz. Abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/084-001_S2_Harninkontinenz_09-2009_09-2014.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [4] DGGG. 2010. S2k-Leitlinie: Die überaktive Blase (ÜAB). Abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0071_S2k_Ueberaktive_Blase.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [5] FELDER, S. & MAYRHOFER, T. 2014. Eine vergleichende Kostenanalyse von sechs Anticholinergika zur Behandlung der überaktiven Blase und Inkontinenz in Deutschland. *Pharmacoeconomics German Research Articles*, online veröffentlicht: 31.01.2014.
- [6] GKV-SV & KBV. 2014. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2014 vom 26. September 2013. Abrufbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf [Zugriff am: 19.03.2014].
- [7] HORMOSAN PHARMA GMBH. 2012. Fachinformation Tolterodin-Hormosan 2 mg/4 mg Hartkapseln, retardiert, Stand: Juli 2012. Abrufbar unter: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff am: 19.03.2014].
- [8] IRWIN, D. E., MILSOM, I., KOPP, Z., ABRAMS, P. & GROUP, E. S. 2008. Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. *Eur Urol*, 53, 1029-37.
- [9] MILSOM, I., ABRAMS, P., CARDOZO, L., ROBERTS, R. G., THUROFF, J. & WEIN, A. J. 2001. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 87, 760-6.
- [10] STATISTISCHE ÄMTER DES BUNDES UND DER LÄNDER. 2014. Zensus Kompakt, Ergebnisse des Zensus 2011. Abrufbar unter: www.statistikportal.de [Zugriff am: 19.03.2014].
- [11] VAN KERREBROECK, P., KREDER, K., JONAS, U., ZINNER, N., WEIN, A. & TOLTERODINE STUDY, G. 2001. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*, 57, 414-21.
- [12] WAGG, A., COMPION, G., FAHEY, A. & SIDDIQUI, E. 2012. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*, 110, 1767-74.
- [13] WHOCC. 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC), ATC/DDD Index 2014, zuletzt geändert am 19.12.2013. Abrufbar unter: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=G04BD12 [Zugriff am: 19.03.2014].
- [14] WIDO. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014, zuletzt geändert: 2014. Abrufbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf> [Zugriff am: 19.03.2014].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

In der Fachinformation von Mirabegron (Betmiga) werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt (Astellas Pharma Europe B.V., 2013b). Es sind keine langfristigen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Während der Therapie mit Mirabegron sind Warnhinweise bezüglich eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Hypertonie und kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung zu beachten. Die Maßnahmen können im Rahmen der ambulanten Versorgung durchgeführt werden. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten.

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren den Annex I „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ des EPAR von Mirabegron (Betmiga) (Astellas Pharma Europe B.V., 2013b). Die Nummerierung der Kapitel wurde entfernt, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

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 (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 15 ml/min/1,73 m² oder dialysepflichtige Patienten) oder mit einer starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (s. Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Die folgende Tabelle enthält die empfohlenen Tagesdosen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion in Abhängigkeit davon, ob gleichzeitig starke Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren eingenommen werden oder nicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-17: Empfohlene Tagesdosen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

		Starke CYP3A-Inhibitoren ⁽³⁾	
Einnahme Mirabegron		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren
Einschränkung der Nierenfunktion ⁽¹⁾	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	50 mg	25 mg
	Stark	25 mg	Nicht empfohlen
Einschränkung der Leberfunktion ⁽²⁾	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	25 mg	Nicht empfohlen
1. Leicht: GFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m ² ; mäßig: GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m ² ; stark: GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m ² .			
2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B.			
3. Zu starken CYP3A-Inhibitoren siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.			

Geschlecht

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

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.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR <15 mL/min/1,73 m² 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 m²) 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 m²), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Hypertonie

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit schwerer, nicht behandelter Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. 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

Mirabegron zeigte in therapeutischen Dosen keine klinisch relevante QT-Verlängerungen in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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.

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 der Fachinformation). 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 (*oral controlled absorption system*; OCAS) 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 (Area Under Curve; AUC) in Gegenwart des starken CYP3A/Pgp-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 m²) 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 der Fachinformation). Betmiga wird bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) 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 der Fachinformation).

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_{max} von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der C_{max} 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 Dosiseinstellung erfolgt.

Einfluss von Mirabegron auf Transporter

Mirabegron ist ein schwacher P-gp-Inhibitor. Bei gesunden Probanden erhöhte Mirabegron die C_{max} 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 potenzielle 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Datenmengen zur Anwendung von Mirabegron bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 der Fachinformation). 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. Mirabegron soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch ist mit der Zielpopulation, d.h. den Patienten, für die Mirabegron zugelassen ist.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der Annex I Ib des EPAR von Betmiga (EMA, 2012) enthält folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

- Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.

Weiterhin enthält der Annex I Ic des EPAR von Betmiga (EMA, 2012) 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 Risiko-Management-Plan (RMP) vereinbart, durchzuführen. Der aktualisierte RMP ist zeitgleich mit dem nächsten regelmäßig aktualisierten Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels (*periodic safety update report*; PSUR) einzureichen. Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:
 - wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikozusammenfassung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
 - innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
 - nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- Der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels muss den Standardvorgaben folgen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch ist mit der Zielpopulation, d.h. den Patienten, für die Mirabegron zugelassen ist.

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch ist mit der Zielpopulation, d.h. den Patienten, für die Mirabegron zugelassen ist.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der *EU-Risk-Management-Plan* enthält folgende, im EPAR veröffentlichten und in der folgenden Tabelle 3-17 dargestellten, Maßnahmen:

Tabelle 3-18: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß *EU-Risk-Management-Plan* (Astellas Pharma Europe B.V., 2013a) und *European Public Assessment Report* (EMA, 2012)

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Anstieg der Herzfrequenz und Tachykardie	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten mit gezielten Fragebögen für Einzelfallberichte.</p> <p>PASS mit dem Schwerpunkt kardiovaskuläre Sicherheit von Mirabegron besonders bei älteren Patienten.</p>	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Ein Anstieg der Mirabegron-Exposition aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen kann mit einem Anstieg der Herzfrequenz verbunden sein. Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften): <i>Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit ÜAB</i> Bei Patienten mit ÜAB (Durchschnittsalter: 59 Jahre), die in drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien einmal täglich Mirabegron 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. Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Tachykardie wird als häufige Nebenwirkung, Palpitation als gelegentliche Nebenwirkung genannt.
Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten mit gezielten Fragebögen für Einzelfallberichte.</p>	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen): Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Folgende Nebenwirkungen werden u.a. genannt: Augenlidödem, Lippenödem, Urtikaria, leukozytoklastische Vaskulitis, Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Pruritus und Purpura.

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
QT-Verlängerung	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten mit gezielten Fragebögen für Einzelfallberichte.</p> <p>PASS mit dem Schwerpunkt kardiovaskuläre Sicherheit von Mirabegron besonders bei älteren Patienten.</p>	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <p><i>Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung</i></p> <p>Mirabegron 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.</p>
Blutdruck-Anstieg	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten mit gezielten Fragebögen für Einzelfallberichte.</p> <p>PASS mit dem Schwerpunkt kardiovaskuläre Sicherheit von Mirabegron besonders bei älteren Patienten.</p>	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <p><i>Hypertonie</i></p> <p>Betmiga wurde nicht bei Patienten mit schwerer, nicht behandelter Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften): <p><i>Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit ÜAB</i></p> <p>Bei Patienten mit ÜAB (Durchschnittsalter: 59 Jahre), die in drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien einmal täglich Mirabegron 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.</p>
Harnwegsinfekt	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p>	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): <p>Die Nebenwirkungen Harnwegsinfektion und Zystitis werden genannt.</p>
Harnverhalt		<ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Patienten mit Blasenausgangs-Obstruktion und Patienten, die Antimuskarinika wegen ÜAB einnehmen:</u> Harnverhalt wurde in Routinemeldungen unter Mirabegron seit dessen Vermarktung bei Patienten mit Blasenausgangs-Obstruktion (BAO) und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung der ÜAB einnehmen, berichtet. Eine kontrollierte klinische Verträglichkeitsstudie an Patienten mit BAO zeigte keine erhöhte Häufigkeit von Harnverhalt bei Patienten, die mit Betmiga behandelt wurden. Jedoch sollte Betmiga bei Patienten mit klinisch signifikanter BAO mit Vorsicht angewandt werden. Betmiga sollte ebenfalls mit Vorsicht bei Patienten angewandt werden, die mit Antimuskarinika zur Behandlung der ÜAB behandelt werden.</p>
Embryo-fetale Toxizität	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten mit gezielten Fragebögen für Einzelfallberichte.	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität): Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): <i>Schwangerschaft</i> <p>Es liegen nur sehr begrenzte Datenmengen zur Anwendung von Mirabegron 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.</p>
Therapiebegleiten den Einnahme von CYP2D6-Substraten mit enger therapeutischer Breite oder von CYP2D6-Substraten, bei denen eine individuelle Dosiseinstellung erfolgt	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität): Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): <i>Einfluss von Mirabegron auf CYP2D6-Substrate</i> <p>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_{max} von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der C_{max} von Desipramin um 79 % und der AUC um 241 %.</p> <p>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 Dosiseinstellung erfolgt.</p>

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung																									
Fehlende Informationen																											
Terminale Niereninsuffizienz	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): <p><u>Besondere Patientengruppen:</u></p> <p><i>Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion</i></p> <p>Die folgende 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 der Fachinformation).</p> <table border="1" data-bbox="715 779 1353 1214"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Starke CYP3A-Inhibitoren⁽³⁾</th> </tr> <tr> <th>Einnahme Mirabegron</th> <th></th> <th>Ohne Inhibitoren</th> <th>Mit Inhibitoren</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Einschränkung der Nierenfunktion⁽¹⁾</td> <td>Leicht</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Mäßig</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Stark</td> <td>25 mg</td> <td>Nicht empfohlen</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Einschränkung der Leberfunktion⁽²⁾</td> <td>Leicht</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Mäßig</td> <td>25 mg</td> <td>Nicht empfohlen</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Leicht: GFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m²; mäßig: GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²; stark: GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m².</p> <p>2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B.</p> <p>3. Zu starken CYP3A-Inhibitoren siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.</p> <p>Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m² oder dialysepflichtige Patienten) oder mit einer starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (s. Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Betmiga wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 mL/min/1,73 m² 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 m²) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosisreduktion auf 25 mg</p>			Starke CYP3A-Inhibitoren ⁽³⁾		Einnahme Mirabegron		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren	Einschränkung der Nierenfunktion ⁽¹⁾	Leicht	50 mg	25 mg	Mäßig	50 mg	25 mg	Stark	25 mg	Nicht empfohlen	Einschränkung der Leberfunktion ⁽²⁾	Leicht	50 mg	25 mg	Mäßig	25 mg	Nicht empfohlen
		Starke CYP3A-Inhibitoren ⁽³⁾																									
Einnahme Mirabegron		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren																								
Einschränkung der Nierenfunktion ⁽¹⁾	Leicht	50 mg	25 mg																								
	Mäßig	50 mg	25 mg																								
	Stark	25 mg	Nicht empfohlen																								
Einschränkung der Leberfunktion ⁽²⁾	Leicht	50 mg	25 mg																								
	Mäßig	25 mg	Nicht empfohlen																								

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung																									
		empfohlen. Die Anwendung von Betmiga bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m ²), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).																									
Stark eingeschränkte Leberfunktion	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): <p><u>Besondere Patientengruppen:</u> <i>Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion</i></p> <p>Die folgende 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 der Fachinformation).</p> <table border="1" data-bbox="715 969 1353 1406"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Starke CYP3A-Inhibitoren⁽³⁾</th> </tr> <tr> <th>Einnahme Mirabegron</th> <th></th> <th>Ohne Inhibitoren</th> <th>Mit Inhibitoren</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Einschränkung der Nierenfunktion⁽¹⁾</td> <td>Leicht</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Mäßig</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Stark</td> <td>25 mg</td> <td>Nicht empfohlen</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Einschränkung der Leberfunktion⁽²⁾</td> <td>Leicht</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Mäßig</td> <td>25 mg</td> <td>Nicht empfohlen</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Leicht: GFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m²; mäßig: GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²; stark: GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m². 2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B. 3. Zu starken CYP3A-Inhibitoren siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.</p> <p>Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m² oder dialysepflichtige Patienten) oder mit einer starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (s. Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>Betmiga wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Daher</p>			Starke CYP3A-Inhibitoren ⁽³⁾		Einnahme Mirabegron		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren	Einschränkung der Nierenfunktion ⁽¹⁾	Leicht	50 mg	25 mg	Mäßig	50 mg	25 mg	Stark	25 mg	Nicht empfohlen	Einschränkung der Leberfunktion ⁽²⁾	Leicht	50 mg	25 mg	Mäßig	25 mg	Nicht empfohlen
		Starke CYP3A-Inhibitoren ⁽³⁾																									
Einnahme Mirabegron		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren																								
Einschränkung der Nierenfunktion ⁽¹⁾	Leicht	50 mg	25 mg																								
	Mäßig	50 mg	25 mg																								
	Stark	25 mg	Nicht empfohlen																								
Einschränkung der Leberfunktion ⁽²⁾	Leicht	50 mg	25 mg																								
	Mäßig	25 mg	Nicht empfohlen																								

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.</p> <p>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 der Fachinformation).</p>
Schwere unkontrollierte Hypertonie	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>PASS mit dem Schwerpunkt kardiovaskuläre Sicherheit von Mirabegron besonders bei älteren Patienten.</p>	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <p><u>Hypertonie</u></p> <p>Betmiga wurde nicht bei Patienten mit schwerer, nicht behandelter Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/ oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) vor.</p>

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
<p>Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit einem besonderen Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, falls sie einen Anstieg des Blutdruck, Tachykardie und/oder eine Arrhythmie sekundär zur QT-Verlängerung erfahren</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten.</p> <p>PASS mit dem Schwerpunkt kardiovaskuläre Sicherheit von Mirabegron besonders bei älteren Patienten.</p>	<p>Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität):</p> <p>Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) <p><u>Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung</u></p> <p>Mirabegron zeigte in therapeutischen Dosen keine klinisch relevante QT-Verlängerungen in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) <p><u>Hypertonie</u></p> <p>Betmiga wurde nicht bei Patienten mit schwerer, nicht behandelter Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) <p><i>Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit ÜAB</i></p> <p>Bei Patienten mit ÜAB (Durchschnittsalter: 59 Jahre), die in drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien einmal täglich Mirabegron 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): <p><u>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</u></p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Rahmen der drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mit Mirabegron 50 mg behandelten Patienten häufig genannt wurden, waren Tachykardie und Harnwegsinfektionen. Die Tachykardie-Inzidenz betrug unter 50 mg Mirabegron 1,2 %. Eine Tachykardie führte bei 0,1 % der mit 50 mg Mirabegron behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen betrug unter 50 mg Mirabegron 2,9 %. Harnwegsinfektionen waren bei keinem der mit 50 mg Mirabegron behandelten Patienten ein Grund für einen Behandlungsabbruch. Schwerwiegende Nebenwirkungen umfassten Vorhofflimmern (0,2 %).</p>

Sicherheitsbedenken	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		Palpitation und Tachykardie werden als Nebenwirkungen gelistet.
Einsatz bei Kindern und Jugendlichen	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Der Antragsteller wird den PIP implementieren.	Die folgenden Textpassagen wurden in die Fachinformation und in die Packungsbeilage aufgenommen (Routine-Aktivität): Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): <u>Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirabegron bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Abnahme der Lymphozyten	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten mit gezielten Fragebögen für Einzelfallberichte.	Keine.

PASS = Post-Authorization Safety Study; PIP = Pediatric Investigation Plan. BAO = Blasenausgangs-Obstruktion

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* (PASS) 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 an die europäische Zulassungsbehörde zu übermitteln.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch ist mit der Zielpopulation, d.h. den Patienten, für die Mirabegron zugelassen ist.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch ist mit der Zielpopulation, d.h. den Patienten, für die Mirabegron zugelassen ist.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden dem EU-RMP (Astellas Pharma Europe B.V., 2013a) sowie dem *European Public Assessment Report* (EPAR) von Betmiga (EMA, 2012) und dessen folgenden Anhängen entnommen: Annex I „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“, Annex IIb „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“, Annex IIc „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ und Annex IIIb „Packungsbeilage“.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V. 2013a. Risk Management Plan for Mirabegron film-coated tablets, 25 mg/50 mg, Version 2.0 (29.08.2013).
- [2] ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V. 2013b. 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: 19.03.2014].

- [3] 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].