

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vibegron (Obgemsa®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 12 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 13 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Strukturformel von Vibegron. | 7 |
| Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Signalkaskaden, die die Miktion über Kontraktion und Relaxation des Detrusors vermitteln. | 9 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------------|---|
| AC | Adenylylcyclase |
| ACh | Acetylcholin |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BK _{Ca} -Kanäle | Ca ²⁺ -abhängigen Kaliumkanäle mit großer Leitfähigkeit |
| cAMP | Zyklisches Adenosinmonophosphat |
| CHO | Chinese hamster ovary |
| CYP | Cytochrom P450 |
| DAG | Diacylglycerol |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life) |
| ICS | International Continence Society |
| IP3 | Inositoltriphosphat |
| mAChR | Muskarinischer Acetylcholinrezeptor |
| MLCK | Myosin light chain-Kinase |
| MLCP | Myosin light chain-Phosphatase |
| NA | Noradrenalin |
| PDE-4 | Phosphodiesterase-4 |
| PLC | Phospholipase C |
| PKA | Proteinkinase A |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| u. a. | Unter anderem |
| ÜAB / OAB | Überaktive Blase / Overactive bladder |
| ZNS | Zentralnervensystem |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|-----------------|
| Wirkstoff: | Vibegron |
| Handelsname: | Obgemsa® |
| ATC-Code: | G04BD15 |

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

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

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| 19171106 | EU/1/24/1822/002 | 75 mg | 30 Stück |
| 19171112 | EU/1/24/1822/003 | 75 mg | 90 Stück |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Vibegron (Obgemsa®) ist ein selektiver Beta-3-Adrenozeptor-Agonist und wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) [1]. Eine präklinische Studie konnte zeigen, dass Vibegron in der Lage ist, die Blasenkapazität zu erweitern und den Miktionsdruck signifikant zu reduzieren [2]. Klinische Studien konnten anschließend bestätigen, dass sich dies in einer relevanten Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit dem ÜAB-Syndrom widerspiegelt [3, 4].

Beim ÜAB-Syndrom handelt es sich um eine weitverbreitete, chronische Störung der unteren Harnwegfunktionen. Die International Continence Society (ICS) definiert das ÜAB-Syndrom als „imperativen Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, normalerweise mit einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie“ [5, 6]. Durch das ÜAB-Syndrom werden zahlreiche Bereiche des täglichen Lebens negativ beeinflusst, wie u. a. das Sozialleben, die mentale Gesundheit, der Schlaf, das Sexualleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) [7-9]. Das ÜAB-Syndrom stellt eine chronische Erkrankung dar, welche typischerweise eine langfristige Behandlung notwendig macht und entsprechend bei der medikamentösen Behandlung eine hohe Therapiepersistenz und -adhärenz erfordert [10]. Urologische Spasmolytika mit den Wirkstoffklassen der Anticholinergika und Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten werden als medikamentöse Therapieoptionen empfohlen, wenn nicht-medikamentöse Behandlungen keinen ausreichenden Erfolg bei der Linderung der Symptome erzielen konnten [11, 12].

Wirkmechanismus von Vibegron

Der selektive Beta-3-Adrenozeptor-Agonist Vibegron (siehe Abbildung 2-1) hat als Target-Proteine Beta-3-Adrenozeptoren, welche Transmembranproteine im Blasenmuskel, dem Detrusor, darstellen [13].

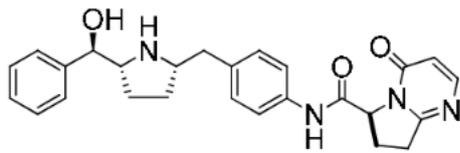
**Vibegron (7, MK-4618)**

Abbildung 2-1: Strukturformel von Vibegron.

Quelle: Verändert nach Edmondson et al., 2016 [14].

Wenn der Miktionsvorgang eingeleitet werden soll wird exzitatorischer Input über parasymphatische Neurone durch den Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) vermittelt, welcher die postsynaptischen muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (mAChR) stimuliert. Diese Rezeptoren bewirken wiederum eine Kontraktion des Detrusors und der Miktionsvorgang erfolgt. Im Gegensatz dazu sind Neurone aus dem Sympathikus dafür verantwortlich mittels des Neurotransmitters Noradrenalin (NA) inhibitorisch über die postsynaptischen Beta-3-Adrenozeptoren auf die Kontraktion des Detrusormuskels zu wirken und so eine Miktion zu unterbinden [15]. Dies geschieht im Normalfall bis zum willkürlichen Einleiten der Miktion mittels eines Signals vom Zentralnervensystem (ZNS). Hierdurch wird der sympathische Input auf den Detrusor unterbunden und stattdessen auf Input aus dem Parasympathikus gewechselt [16].

Die charakteristischen Symptome des ÜAB-Syndroms können unter anderem durch eine Störung dieser Komponenten, also der synaptischen Übertragung exzitatorischer Signale aus dem Parasympathikus und inhibitorischer Signale aus dem Sympathikus auf den Detrusor, hervorgerufen werden [17-20]. Weitere mögliche Faktoren sind myogenen oder urotheligen Ursprungs [18]. Der myogenen Theorie zufolge kommt es infolge einer Druckerhöhung auf die Blase zu einer Ischämie, welche die intrinsischen Neurone in der Blasenwand schädigt [18, 21]. Die normalerweise schwach gekoppelten Muskelzellen werden in der Folge der absterbenden Nervenzellen stärker gekoppelt und sind anschließend anfällig für spontanen Input, was sich in unwillkürlichen Kontraktionen äußert [19, 21]. Der urotheligen Theorie zufolge ist eine Störung der Transmitterfreisetzung aus dem Urothel (Epithelgewebe der ableitenden Harnwege) für die Symptome des ÜAB-Syndroms verantwortlich [22]. Dies geht aus der Vermutung hervor, dass das Urothel nicht nur eine passive Barriere darstellt, sondern auch responsiv auf die Blasenfunktion wirken kann, da es in der Lage ist, mechanische, chemische sowie thermale Reize zu detektieren und ACh zu synthetisieren und sekretieren [18, 20, 22, 23]. Das ÜAB-Syndrom kann durch eine Detrusorüberaktivität gekennzeichnet sein, welche eine starke Korrelation mit einer Dranginkontinenz aufweist [5], jedoch ist eine Detrusorüberaktivität nur in 50 % der Patienten mit ÜAB-Syndrom nachweisbar [20]. Da mAChR und Beta-3-Adrenozeptoren die neuromuskulären Schaltstellen für eine Detrusorkontraktion und -relaxation, und damit das Entleeren und Füllen der Blase darstellen, sind diese attraktiv für therapeutische Ansätze zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms.

Neben Beta-3- existieren Beta-1- und Beta-2-Adrenozeptoren, wobei Beta-3 den Hauptteil der exprimierten Adrenozeptoren im glatten Detrusormuskel ausmachen. Es wurde gezeigt, dass Beta-3 den hauptsächlichsten, wenn nicht exklusiv verantwortlichen Adrenozeptorsubtypen für die Relaxation der glatten Blasenmuskulatur darstellt [16, 24]. Neben der direkten Wirkung von Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten auf die Relaxation von glatter Detrusormuskulatur konnte nachgewiesen werden, dass diese auch der Kontraktion durch Stimulation der muskarinischen Rezeptoren entgegenwirken können [24]. Darüber hinaus wurden Beta-3-Adrenozeptoren in cholinergen Nerven nachgewiesen, die das Suburothel und den Detrusor durchziehen. Hieraus wurde die Theorie entwickelt, dass Beta-3-Adrenozeptoren zumindest teilweise inhibitorisch auf die Freisetzung von ACh aus cholinergen, vermutlich parasympathischen Terminalen wirken und somit zu einer Entspannung des Detrusors beitragen können [13, 24]. Ebenfalls wird diskutiert, ob Beta-3-Adrenozeptor-Stimulationen zu einer Beteiligung von Kaliumkanälen an der Relaxation des Detrusors führen. Diese Kaliumkanäle hyperpolarisieren die Zelle mittels Kaliumausstroms und bewirken damit eine verringerte Erregbarkeit, sodass der Muskeltonus des Detrusors reduziert ist [16]. Die größten Beiträge zum Muskeltonus des Detrusors leisten hierbei die ATP-abhängigen und die Ca^{2+} -abhängigen Kaliumkanäle mit großer Leitfähigkeit (BK_{Ca} -Kanäle) [16].

Therapeutischer Ansatz von Vibegron

Der therapeutische Ansatz von Vibegron liegt in der Stimulation der Beta-3-Adrenozeptoren und damit in einer Kontraktionshemmung des Detrusors. Beta-3-Adrenozeptoren im Detrusor aktivieren als Reaktion auf die Stimulation eine G-Protein gekoppelte Kaskade, durch welche mittels der Adenylylcyclase (AC) ein Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) bewirkt wird. Dies mündet in einer Phosphorylierung von Myosin durch die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA). Folglich kann Myosin nicht mehr mit Aktin interagieren, was die physiologische Basis einer Muskelkontraktion bildet. Außerdem bewirkt der Anstieg des cAMP-Levels auch eine Reduktion der zytoplasmatischen Ca^{2+} -Konzentration, was wiederum die Kontraktilität reduziert, da Muskeln zur Kontraktion auf den Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} -Levels angewiesen sind [25]. Klinisch übersetzt führt dieser Mechanismus zu einer Linderung der Symptome, da die Füllkapazität der Harnblase vergrößert, der Miktionsdruck verringert und das zeitliche Intervall zwischen Miktionen erhöht wird [2, 14, 25]. Gleichzeitig wirkt sich Vibegron nicht auf den Miktionsvorgang selbst aus [25]. Ein vereinfachtes Schema der in die Blasenkontrolle involvierten Signalkaskaden ist in Abbildung 2-2 dargestellt.

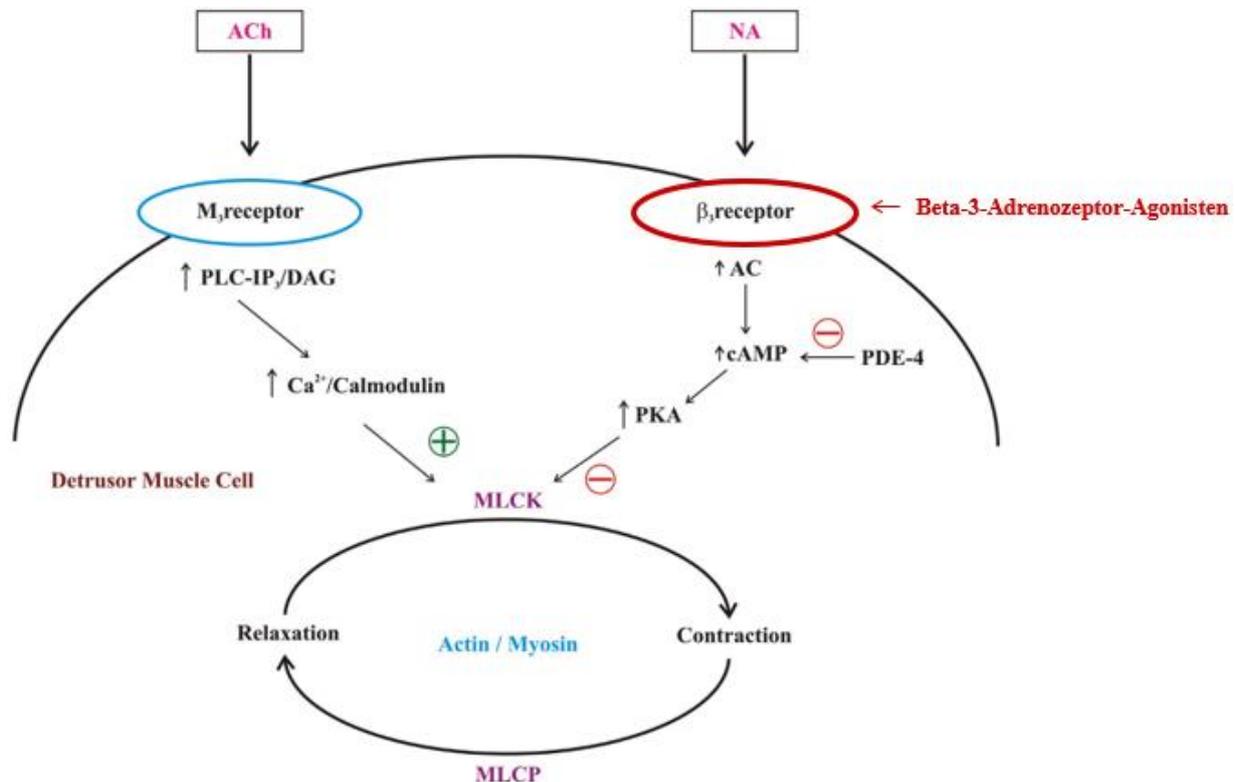


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Signalkaskaden, die die Miktion über Kontraktion und Relaxation des Detrusors vermitteln.

Pluszeichen zeigen eine aktivierende, Minuszeichen eine inhibierende Wirkung an.

AC = Adenylylcyclase, ACh = Acetylcholin, cAMP = Zyklisches Adenosinmonophosphat,

DAG = Diacylglycerol, IP₃ = Inositoltriphosphat, MLCK = Myosin light chain-Kinase, MLCP = Myosin light

chain-Phosphatase, NA = Noradredalin, PDE-4 = Phosphodiesterase-4, PKA = Proteinkinase A,

PLC = Phospholipase C.

Quelle: Verändert nach Joseph et al. (2022) [26].

Pharmakologie von Vibegron

Vibegron weist pharmakologisch ausschließlich für Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten eine hohe Selektivität auf und vermeidet damit Off-Target-Effekte und Nebenwirkungen [27, 28]. Für Vibegron konnte in zellbasierten *in vitro*-Assays (chinese hamster ovary [CHO]-Zellen) eine sehr hohe Selektivität für Beta-3 gezeigt werden, für welches es eine 8000-fach bis 9000-fach höhere Affinität aufweist als für Beta-1 und Beta-2 [2, 29]. Darüber hinaus ergibt sich aus pharmakokinetischer Perspektive mit einer Halbwertszeit von 25 bis 38 Stunden eine tägliche, einmalige Einnahme für Vibegron [4]. Es wird vermutet, dass Vibegron über das Cytochrom P450-Enzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird [25]. Eine konstante Konzentration im Blut wird nach 7 Tagen erreicht und der überwiegende Anteil des Wirkstoffs wird durch Oxidierung und Glucuronidierung metabolisiert [25]. Die Einnahme von Vibegron erweitert die Blasenkapazität dosisabhängig mit einem Maximum von 156 % gegenüber dem Baseline-Wert, das mittels zystometrischer Methoden in Rhesusaffen nachgewiesen werden konnte [2].

Unterschiede gegenüber anderen urologischen Spasmolytika

Anticholinergika hemmen die exzitatorisch, kontraktile wirkenden mAChR und verhindern somit die Detrusorkontraktion. Vibegron hingegen wirkt als Agonist für die Beta-3-Adrenozeptoren, welche inhibitorisch, relaxierend wirken und fördert somit eine Detrusorrelaxation [4]. Entsprechend sind beide therapeutischen Ansätze im Rahmen des Miktionschaltkreises als gegensätzlich zu bezeichnen. Da Vibegron die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, werden im Vergleich zu anderen urologischen Spasmolytika keine Nebenwirkungen im ZNS wie beispielsweise kognitive Beeinträchtigungen oder Demenz ausgelöst [4, 25].

Durch seine außergewöhnlich hohe Selektivität für Beta-3-Adrenozeptoren kann Vibegron auch Patienten mit Bluthochdruck verabreicht werden, da die im Herzen verbreiteten Beta-1-Adrenozeptor-Agonisten nicht durch Off-Target-Effekte zu einer stärkeren Kontraktionsstärke führen [25]. Des Weiteren besteht bei Einschränkungen der Nierenfunktion jeglicher Schwere und bei bis zu moderaten Einschränkungen der Leberfunktion keine Indikation zur Dosisreduktion [30]. Aus den Fachinformationen der urologischen Spasmolytika geht hervor, dass bei einigen der Wirkstoffe die Dosis in diesen Fällen eingeschränkt werden muss. Zu diesen Wirkstoffen zählen Mirabegron, Trospiumchlorid, Propiverin, Solifenacin und Desfesoterodin [31-35].

Vibegron inhibiert oder stimuliert im Unterschied zu Mirabegron nicht CYP2D6, das in die Metabolisierung einiger weiterer Medikamente involviert ist [2]. Weiterhin konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Vibegron ebenfalls bis zu einer Konzentration von bis zu 100 nM die weiteren Enzyme CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C19 nicht inhibiert. Die Inhibition von CYP-Enzymen führt zu einer verminderten Metabolisierung der jeweilig gleichzeitig eingenommenen Wirkstoffe, wodurch die Plasma-Konzentration dieser Wirkstoffe erhöht ist. Folglich konnte gezeigt werden, dass Vibegron, welches durch CYP3A4 metabolisiert wird, keine klinisch relevanten unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen verursacht. Zu den untersuchten CYP-Enzymsubstraten gehören beispielsweise die Wirkstoffe Digoxin (chronische Herzinsuffizienz), Diltiazem (Herzarrhythmien), Ketoconazol (Pilzerkrankungen), Amlodipin (arterielle Hypertonie), Levonorgestrel (Kontrazeption), Ethinylestradiol (Kontrazeption, Hormonersatztherapie und Prostatakrebs) und Anticholinergika (ÜAB-Syndrom) [25]. Weiterhin gibt es im Unterschied zu Mirabegron keine Belege für eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit CYP2D6-Polymorphismen durch erhöhte Plasmahalbwertszeiten [36].

Sowohl die Tatsache, dass Vibegron aufgrund seiner hohen Selektivität für Beta-3-Adrenozeptoren keinen Bluthochdruck induziert oder verstärkt, als auch dass bislang keine relevanten unerwünschten Arzneimittelinteraktionen festgestellt werden konnten, sind wichtige Vorteile von Vibegron für den Einsatz bei älteren Patienten. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Prävalenz des ÜAB-Syndroms mit steigendem Alter zunimmt [37] und dass viele ältere Patienten auch polymedikamentös für weitere Komorbiditäten, darunter Bluthochdruck, behandelt werden. Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften ist Vibegron ein

neuer Wirkstoff, der auch bei älteren Patienten mit dem ÜAB-Syndrom und mit Komorbiditäten, gut eingesetzt werden kann [25].

Fazit

Insgesamt betrachtet stellt Obgemsä[®] einen Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten dar, dessen Wirkmechanismus die für die Detrusorrelaxation verantwortlichen Beta-3-Adrenozeptoren therapeutisch effizient stimuliert und langfristig verträglich ist. Durch seine sehr hohe Selektivität für Beta-3-Adrenozeptoren sind beim Einsatz von Vibegron ebenfalls keine Nebenwirkungen zu erwarten, die durch Off-Target-Effekte in Organen mit höherer Dichte von Beta-1- und Beta-2-Adrenozeptoren auftreten können. Zu diesen Off-Target Effekten zählen beispielsweise Bluthochdruck. Vibegron interagiert auch nicht mit CYP-Enzymen, welche an der Metabolisierung häufig eingesetzter Medikamente beteiligt sind und bietet somit das Potenzial, auch bei polymedikamentös behandelten Patienten sicher zum Einsatz zu kommen. Weiterhin kann Vibegron die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, sodass es auch bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen, also insbesondere auch geriatrischen Patienten, langfristig wirksam und sicher eingesetzt werden kann.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Obgemsa [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom). | nein | 27.06.2024 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

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

Die Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des EPAR entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | Entfällt |

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Generelle Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel Obgemsa[®] wurden dessen Fachinformation entnommen [30]. Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Obgemsa[®] entstammen neben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1] einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften. Diese Quellen wurden durch eine unstrukturierte Handsuche in MEDLINE ermittelt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. European Medicines Agency (EMA), Obgemsa: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/obgemsa-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. 2024

2. Di Salvo, J., Nagabukuro, H., Wickham, L. A., Abbadie, C., DeMartino, J. A. et al. Pharmacological Characterization of a Novel Beta 3 Adrenergic Agonist, Vibegron: Evaluation of Antimuscarinic Receptor Selectivity for Combination Therapy for Overactive Bladder. J Pharmacol Exp Ther 2017; 360(2): 346-355.

3. Staskin, D., Frankel, J., Varano, S., Shortino, D., Jankowich, R. et al. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol* 2020; 204(2): 316-324.
4. Mitcheson, H. D., Samanta, S., Muldowney, K., Pinto, C. A., Rocha, B. A. et al. Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) Administered Once Daily as Monotherapy or Concomitantly with Tolterodine in Patients with an Overactive Bladder: A Multicenter, Phase IIb, Randomized, Double-blind, Controlled Trial. *Eur Urol* 2019; 75(2): 274-282.
5. Abrams, P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62(5 Suppl 2): 28-37; discussion 40-2.
6. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167-78.
7. Abrams, P., Kelleher, C. J., Kerr, L. A., Rogers, R. G. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6(11 Suppl): S580-90.
8. Bartoli, S., Aguzzi, G., Tarricone, R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. *Urology* 2010; 75(3): 491-500.
9. Coyne, K. S., Sexton, C. C., Kopp, Z. S., Ebel-Bitoun, C., Milsom, I. et al. 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* 2011; 108(9): 1459-71.
10. Sexton, C. C., Notte, S. M., Maroulis, C., Dmochowski, R. R., Cardozo, L. et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. *Int J Clin Pract* 2011; 65(5): 567-85.
11. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), Leitlinie Harninkontinenz der Frau. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0911_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf, [Aufgerufen am: 02.01.2025]. 2021
12. Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften, Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie Version: Nr. 7.1 (update 2024) S2k-Leitlinie. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-0011_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf, [Aufgerufen am: 02.01.2025]. 2024
13. Coelho, A., Antunes-Lopes, T., Gillespie, J., Cruz, F. Beta-3 adrenergic receptor is expressed in acetylcholine-containing nerve fibers of the human urinary bladder: An immunohistochemical study. *Neurourol Urodyn* 2017; 36(8): 1972-1980.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Edmondson, S. D., Zhu, C., Kar, N. F., Di Salvo, J., Nagabukuro, H. et al. Discovery of Vibegron: A Potent and Selective beta3 Adrenergic Receptor Agonist for the Treatment of Overactive Bladder. *J Med Chem* 2016; 59(2): 609-23.
15. Fowler, C. J., Griffiths, D., de Groat, W. C. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(6): 453-66.
16. Frazier, E. P., Peters, S. L., Braverman, A. S., Ruggieri, M. R., Sr., Michel, M. C. Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and beta-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377(4-6): 449-62.
17. Banakhar, M. A., Al-Shaiji, T. F., Hassouna, M. M. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2012; 23(8): 975-82.
18. Meng, E., Lin, W. Y., Lee, W. C., Chuang, Y. C. Pathophysiology of Overactive Bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4 Suppl 1: 48-55.
19. Wein, A. J., Rackley, R. R. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 2): S5-10.
20. Peyronnet, B., Mironska, E., Chapple, C., Cardozo, L., Oelke, M. et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol* 2019; 75(6): 988-1000.
21. Steers, W. D. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002; 4 Suppl 4(Suppl 4): S7-S18.
22. Tyagi, P. Pathophysiology of the urothelium and detrusor. *Can Urol Assoc J* 2011; 5(5 Suppl 2): S128-30.
23. Birder, L. A., de Groat, W. C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(1): 46-54.
24. Igawa, Y., Aizawa, N., Michel, M. C. beta(3) -Adrenoceptors in the normal and diseased urinary bladder-What are the open questions? *Br J Pharmacol* 2019; 176(14): 2525-2538.
25. Rechberger, T., Wrobel, A. Evaluating vibegron for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(1): 9-17.
26. Joseph, S., Maria, S. A., Peedicayil, J. Drugs Currently Undergoing Preclinical or Clinical Trials for the Treatment of Overactive Bladder: A Review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2022; 96: 100669.
27. Frankel, J., Staskin, D., Varano, S., Kennelly, M. J., Jankowich, R. A. et al. An Evaluation of the Efficacy and Safety of Vibegron in the Treatment of Overactive Bladder. *Ther Clin Risk Manag* 2022; 18: 171-182.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Brucker, B. M., King, J., Mudd, P. N., Jr., McHale, K. Selectivity and Maximum Response of Vibegron and Mirabegron for beta(3)-Adrenergic Receptors. *Curr Ther Res Clin Exp* 2022; 96: 100674.
29. Yamamoto, S., Kusabuka, H., Matsuzawa, A., Maruyama, I., Yamazaki, T. Vibegron shows high selectivity and potent agonist activity for beta3-adrenoceptors, irrespective of receptor density. *PLoS One* 2023; 18(9): e0290685.
30. Pierre Fabre Pharma, Obgemsa. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>, [Aufgerufen am: 27.02.2025]. Stand 2025
31. Astellas Pharma, Betmiga. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021076/betmigatm-25-mg-50-mg-retardtabletten>, [Aufgerufen am: 02.01.2025]. Stand 2024
32. Ratiopharm, Tovedeso. Fachinformation. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Tovedeso%20Retardtabletten%20-%203.pdf?pzn=12447982>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2024
33. Apogepha, Mictonorm FT. Fachinformation. URL: <https://www.apogepha.de/fileadmin/apogepha/fachinformation/fachinformation-mictonormft.pdf>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2021
34. 1A Pharma, Solifenacin. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022588/solifenacin-uroparm-r-5-mg-10-mg-filmtabletten>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2023
35. Pflieger, Spasmex. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014933/spasmex-45-mg-filmtabletten>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2021
36. Soria-Chacartegui, P., Cendoya-Ramiro, P., González-Iglesias, E., Martín-Vílchez, S., Rodríguez-Lopez, A. et al. Genetic Variation in CYP2D6, UGT1A4, SLC6A2 and SLCO1B1 Alters the Pharmacokinetics and Safety of Mirabegron. *Pharmaceutics* 2024; 16(8): 1077.
37. Irwin, D. E., Milsom, I., Hunskar, S., Reilly, K., Kopp, Z. et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306-14; discussion 1314-5.