



(21180) MICTONORM, Labatec Pharma SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. April 2022

1 Zulassung Swissmedic

MICTONORM wurde von Swissmedic per 13. August 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und imperativem Harndrang bei Patienten mit überaktiver Blase.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Muskulotrope Spasmolyse durch Hemmung des Calcium-Einstroms und Modulation des intrazellulären Calciums in der glatten Muskulatur der Harnblase. Hemmung der efferenten Bahnen des Nervus pelvici durch anticholinerge Wirkung. Am Tier bewirkt Propiverinhydrochlorid eine dosisabhängige Abnahme des intravesikalen Drucks und eine Erhöhung der Blasenkapazität. Der Effekt beruht auf der Summe der pharmakologischen Eigenschaften von Propiverin und drei aktiven Harnmetaboliten, wie an isolierten Detrusorstreifen von Mensch und Tier gezeigt werden konnte. (Quelle: Fachinformation)

Standard of Care

Aktuell sind in den Indikationen Harninkontinenz und überaktive Blase folgende Arzneimittel in der SL aufgeführt:

Arzneimittel	Wirkstoff	Galenische Form
Betmiga	Mirabegronum	Ret Tabl
Emselex	Darifenacinum	Ret Tabl
Toviaz	Fesoterodini fumaras	Ret Tabl
Vesicare	Solifenacinum succinas	Filmtabl
Detrusitol SR	Tolterodin	Ret Kaps
Spasmex	Trospii chloridum	Filmtabl
Spasmo Urgenin Neo	Trospii chloridum	Drag
Urispas	Flavoxati hydrochloridum	Filmtabl
Kentera	Oxybutyninum	Matrixpfl

Bei den in diesen Arzneimitteln enthaltenen Wirkstoffen handelt es sich um Anticholinergika ausser bei Flavoxat und Mirabegron. Flavoxat wird als ein nicht anticholinergisches Spasmolytikum mit Wirkung auf die glatte Muskulatur der unteren Harnwege beschrieben, dessen Wirkmechanismus nicht endgültig geklärt ist. Mirabegron ist ein potenter und selektiver Beta-3-Adrenozeptor-Agonist.

Studienlage

Drei Studien wurden vorgelegt. In der einen Studie (Studie 1) wurde im primären Endpunkt der Einfluss einer Behandlung mit einer oralen Propiverin-Formulierung mit nicht-modifiziertem Freisetzungsprofil

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



und einer oralen Propiverin-Formulierung mit verzögerter Freisetzung auf die Häufigkeit von Inkontinenz-Episoden im Vergleich zu Placebo untersucht. In der zweiten Studie (Studie 2) wurde eine orale Propiverin-Formulierung mit verzögerter Freisetzung mit einer oralen Tolterodin-Formulierung mit verzögerter Freisetzung verglichen und dabei im primären Endpunkt der Einfluss der Behandlungen auf die Häufigkeit der Miktionen pro 24 Stunden gemessen. Bei der dritten Studie (Studie 3) handelt es sich um eine offene Beobachtungsstudie, die nach der Zulassung in Deutschland durchgeführt wurde und aus der Daten über eine Behandlungsdauer von bis zu 24 Wochen vorliegen.

Studie 1 – Jünemann KP et al. Propiverine Hydrochloride Immediate and Extended Release: Comparison of Efficacy and Tolerability in Patients with Overactive Bladder. Urol Int 2006 (77): 334-339

Diese randomisierte, doppelblinde, multizentrische, multinationale Phase III/IV-Studie wurde zwischen Dezember 2001 und August 2003 durchgeführt. Die Zentren befanden sich in Bulgarien, Tschechien, Deutschland, Grossbritannien, Slowakei, Spanien, Ukraine, Rumänien, Österreich und Frankreich. 988 Patienten mit mindestens 2 Inkontinenz-Episoden während 3 Tagen und mindestens 10 Miktionen innerhalb von 24 Stunden wurden eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 randomisiert. 974 Patienten bildeten die ITT Population und 910 die PP Population. 89.5% der Patienten waren Frauen und 10.5% waren Männer.

Nach einer 7-tägigen Evaluationsphase wurde über 32 Tage wie folgt behandelt:

- Studienarm IR > 2mal täglich 15 mg immediate release
- Studienarm ER > 1mal täglich 30 mg extended release
- Studienarm Placebo > Placebo (keine Angabe, ob 1mal oder 2mal täglich)

Als primärer Endpunkt wurden die Inkontinenz-Episoden erfasst und wie folgt analysiert:

Durchschnittliche Anzahl Inkontinenz-Episoden während 24 Stunden (PP)

	IR 2 x 15 mg (n=360)	ER 1 x 30 mg (n=363)	Placebo (n=187)
Studienbeginn	3.29±2.65	3.38±2.75	3.50±3.63
Nach 32 Tage Behandlung	1.08±2.10	0.91±1.70	1.72±2.78
	p=0.0007	p<0.0001	

Durchschnittliche Abnahme der Anzahl Inkontinenz-Episoden/24h nach 32 Behandlungstagen

IR 2 x 15 mg	ER 1 x 30 mg	Placebo
-2.26	-2.46	-1.75
p<0.001 vs Placebo	p<0.0001 vs Placebo	

Ausmass der durchschnittlichen Abnahme der Inkontinenz-Episoden/24h nach 32 Behandlungstagen

	IT	PP
IR	-69%	-67%
ER	-73%	-73%
Placebo	-50%	-51%

Anteil Patienten ohne Inkontinenz-Episoden am Ende der Behandlung

	IT	p-Wert im Vergleich zu Placebo
IR	51%	p<0.005
ER	54%	p<0.001
Placebo	38%	

Im Rahmen von sekundären Endpunkten wurden folgende Parameter erfasst:

Miktionen während 24 Stunden (PP)

	IR 2 x 15 mg	ER 1 x 30 mg	Placebo
Studienbeginn	12.82±3.05	12.71±3.36	13.36±4.35
Nach 32 Tage Behandlung	9.13±3.26	9.08±3.08	10.29±3.92
	p=0.0002	P<0.0002	

Harndrang-Episoden während 24 Stunden (PP)

	IR 2 x 15 mg	ER 1 x 30 mg	Placebo
Studienbeginn	6.13±3.83	6.37±4.13	6.05±4.08
Nach 32 Tage Behandlung	4.10±3.67	3.79±3.29	4.44±4.06
	p=0.1106 (n.s.)	p=0.0028	

Lebensqualität (PP)

	IR 2 x 15 mg	ER 1 x 30 mg	Placebo
Studienbeginn	60.47±18.90	60.13±18.04	57.38±18.00
Nach 32 Tage Behandlung	40.38±21.70	40.58±21.86	44.23±21.28
	p=0.0022	p=0.0499	

Als weitere sekundäre Endpunkte wurden das Harnvolumen pro 24h, das Harnvolumen pro Miktion und die Flüssigkeitseinnahme pro 24h erfasst. Diese Endpunkte fielen entweder knapp oder nicht statistisch signifikant aus.

Studie 2 – Leng J et al. Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. BJU Int: 2017 Jan;119(1):148-157. (NCT01512004)

Diese randomisierte, doppelblinde, multizentrische, multinationale Phase III/IV-Parallelgruppen-Studie wurde zwischen Juli 2009 und August 2011 in 11 Spitälern in China durchgeführt.

325 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. 324 Patienten (244 Frauen, 80 Männer) bildeten das FAS und 287 die PP Population.

Einschlusskriterien

Symptome einer überaktiven Blase während mindestens 3 Monaten und folgende auf einem 3-tägigen Miktionstagebuch ausgewiesene Ereignisse vor der Randomisierung: Harndrangepisoden mit oder ohne Dranginkontinenz (Anzahl nicht definiert), eine erhöhte Frequenz von mindestens acht Entleerungen in 24 h und ein mittleres Miktionsvolumen von <200 ml pro Miktion.

Ausschlusskriterien

Stressinkontinenz, Harnwegsinfekte, maligne Tumore u.a.

Intervention

Nach einer Wash-out- und Screening-Phase über 2 Wochen wurde während 8 Wochen wie folgt behandelt:

- Studienarm Propiverin ER (Extended Release) 30 mg 1mal täglich
- Studienarm Tolterodin ER (Extended Release) 4 mg 1mal täglich

Studienabbrüche

	Propiverin ER 30 mg (n=162)	Tolterodin ER 4 mg (n=162)
Lost to follow-up	3	5
Schlechte Compliance	2	1
Protokoll-Verletzung	4	4
Unerwünschte Wirkungen	5	12
Entzug der Zustimmung		1

Veränderung der Anzahl Miktionen/24h von Behandlungsbeginn bis zum Ende der 8. Behandlungswoche erfasst als primärer Endpunkt:

Durchschnittl. Anzahl Miktionen (FAS)	Propiverin ER 30 mg (n=162)	Tolterodin ER 4 mg (n=162)	p-Wert
Studienbeginn	15.2 (5.8)	14.7 (6.0)	0.2132
2 Wochen Behandlung	12.2 (4.8)	11.9 (4.9)	0.2413
Veränderung nach 2 Wochen Behandlung	-3.0 (3.0)	-2.8 (4.0)	0.1781
8 Wochen Behandlung	10.6 (4.5)	10.9 (4.8)	0.6295
Veränderung nach 8 Wochen Behandlung	-4.6 (4.1)	-3.8 (5.1)	0.0050

Für die statistische Analyse wurde ANCOVA/LOCF herangezogen. Für fehlende Werte zu den Zeitpunkten 2 und 8 Wochen wurde LOCF berücksichtigt.

Veränderung der Inkontinenz-Episoden/24h von Behandlungsbeginn bis zum Ende der 8. Behandlungswoche erfasst als sekundärer Endpunkt:

Durchschnittl. Anzahl (SD) Inkontinenz-Episoden (FAS)	Propiverin ER 30 mg (n=162)	Tolterodin ER 4 mg (n=162)	p-Wert
Studienbeginn	1.3 (3.1)	0.6 (1.6)	0.2251
2 Wochen Behandlung	0.5 (2.2)	0.4 (1.3)	0.5667
Veränderung nach 2 Wochen Behandlung	-0.8 (1.8)	-0.2 (0.8)	0.0246
8 Wochen Behandlung	0.3 (1.6)	0.3 (1.1)	0.7180
Veränderung nach 8 Wochen Behandlung	-0.9 (2.1)	-0.3 (1.1)	0.0275

Benefit der Behandlung beurteilt durch die Patienten erfasst als sekundärer Endpunkt:

	Propiverin ER 30 mg (n=162)	Tolterodin ER 4 mg (n=162)	p-Wert
Zeitpunkt 2 Wochen ja	47 (29.0%)	51 (31.5)	0.6285
Zeitpunkt 2 Wochen nein	115 (71.0%)	111 (68.5)	
Zeitpunkt 8 Wochen ja	18 (11.1%)	36 (22.2)	0.0073
Zeitpunkt 8 Wochen nein	144 (88.9%)	126 (77.8)	

Studie 3 – APOGEPHA Final Study Report: Mictonorm Uno® – Investigation of the Influence of Additional Measures on the Therapeutic Success in Patients with Overactive Bladder. Study ID 9401050. October 19th, 2016.

Diese offene Beobachtungsstudie wurde über 12 und 24 Wochen in mehreren Arztpraxen in Deutschland zwischen Juli 2014 und Juli 2015 durchgeführt, um herauszufinden, ob sich bei der Verschreibung des Arzneimittels die Abgabe von zusätzlicher schriftlicher Informationen an die Patienten auf den Behandlungserfolg auswirkt. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden nach 4 Wochen (2. Termin, V2), 12 Wochen (3. Termin, V3) und 24 Behandlungswochen (4. Termin) bewertet.

Insgesamt wurden 752 Patienten in die Studie aufgenommen und 745 Patienten (FAS) analysiert, wobei nach 4 Wochen noch 734 Patienten in der Studie waren, nach 12 Wochen noch 692 und nach 24 Wochen noch 363 Patienten.

Propiverin ER wurde 1mal täglich in der Dosierung 30 mg oder 1mal täglich in der Dosierung 45 mg gemäss Entscheid des Arztes eingenommen. Zu Studienbeginn respektive beim 1. Termin der Studie nahmen 531 Patienten 30 mg und 200 Patienten 45 mg ein. Beim 2. Termin nahmen 453 Patienten 30 mg und 246 Patienten 45 mg Propiverin ER ein.

Die Patienten führten ein Miktionstagebuch.

Daten über 12 Wochen von Patienten, die neben den Erklärungen des Arztes keine zusätzlichen schriftlichen Informationen zur Behandlung erhielten:

Variable	V1	V2	V3	V1 - V3*
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Voiding frequency [N/24 h]	13.3 (4.3)	9.6 (3.6)	8.2 (2.6)	-5.2 (3.7)
Urgency episodes [N/24 h]	10.1 (5.3)	5.2 (4.1)	3.4 (3.1)	-6.6 (4.6)
Incontinence episodes [N/24 h]	4.0 (4.3)	1.8 (2.6)	1.0 (1.7)	-2.6 (3.5)
Voided volume [mL]	180 (97)	219 (99)	236 (112)	55 (80)
Pads used [N]	2.7 (2.8)	1.7 (1.9)	1.4 (2.7)	-1.4 (3.1)

Daten über 12 Wochen von Patienten, die zusätzlich zur Erklärung des Arztes schriftliche Informationen zur Behandlung erhielten:

Variable	V1	V2	V3	V1 - V3*
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Voiding frequency [N/24 h]	13.0 (4.2)	9.6 (3.3)	8.3 (3.1)	-4.9 (3.3)
Urgency episodes [N/24 h]	9.4 (5.9)	5.3 (4.2)	3.4 (3.2)	-6.3 (5.4)
Incontinence episodes [N/24 h]	3.8 (3.9)	2.0 (2.8)	1.4 (2.2)	-2.6 (2.9)
Voided volume [mL]	172 (93)	215 (123)	236 (125)	62 (86)
Pads used [N]	3.0 (4.0)	2.1 (3.5)	1.5 (2.3)	-1.6 (2.5)

Die zusätzlichen schriftlichen Informationen, die den Patienten beim 1. Termin ausgehändigt wurden, hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg.

Daten über 24 Wochen von den Patienten aus beiden Gruppen:

Variable	V1	V2	V3	V4	V1 - V4*
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Voiding frequency [N/24 h]	13.5 (4.2)	9.7 (3.2)	8.2 (2.6)	8.0 (2.5)	-5.6 (4.0)
Urgency episodes [N/24 h]	10.2 (6.0)	5.2 (4.1)	3.3 (3.1)	2.7 (2.9)	-7.4 (5.8)
Incontinence episodes [N/24 h]	4.2 (4.3)	2.0 (2.7)	1.1 (1.7)	1.0 (1.9)	-3.1 (3.8)
Voided volume [mL]	176 (99)	211 (100)	231 (113)	240 (101)	64 (76)
Pads used [N]	3.4 (4.3)	2.2 (3.6)	1.6 (2.8)	1.4 (2.6)	-2.0 (3.8)

V1 = Studienbeginn

V2 = 4 Wochen

V3 = 12 Wochen

V4 = 24 Wochen

V1 – V3 = Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12

V1 – V4 = Veränderung von Studienbeginn bis Woche 24

Die Messung des Restharnvolumens ergab weder über die Behandlungsdauer von 12 Wochen noch über die Behandlungsdauer von 24 Wochen eine Veränderung.

Sicherheit / Verträglichkeit

In der Fachinformation ist als sehr häufige unerwünschte Wirkung Mundtrockenheit aufgeführt, als häufige unerwünschte Wirkungen Kopfschmerzen, Akkommodationsstörungen, Sehstörungen, Obstipation, Bauchschmerzen, Dyspepsie und Müdigkeit. Die unerwünschten Wirkungen werden vor allem durch die anticholinerge Wirkung von Propiverin verursacht. Gemäss Fachinformation sind alle Nebenwirkungen vorübergehend und klingen nach einer Dosisreduzierung oder bei Beendigung der Therapie nach maximal 1-4 Tagen ab. Bei prädisponierten Personen mit engem Kammerwinkel der vorderen Augenkammer besteht unter der Behandlung mit Propiverin ein erhöhtes Risiko einer Induktion von Glaukomanfällen.

In der Studie 1 (Jünemann KP et al 2006) und in der Studie 2 (Leng J et al 2017) war ein trockener Mund mit Abstand die häufigste unerwünschte Wirkung. Die Häufigkeiten betragen in der Studie 1 im IR-Studienarm 22.8%, im ER-Studienarm 21.7% und im Placebo-Arm 6.4% und in der Studie 2 im Propiverin-Studienarm 27.8% und im Tolterodin-Studienarm 26.5%.

In der Studie 1 beendeten 3.8% der Patienten im Propiverin IR-Studienarm, 2.8% der Patienten im Propiverin ER-Studienarm und 0.5% im Placebo-Arm die Studie frühzeitig aufgrund von unerwünschten Wirkungen. In der Studie 2 waren es 3.1% im Propiverin-Studienarm und 7.4% im Tolterodin-Studienarm.

Medizinische Leitlinien

Bei der idiopathischen überaktiven Blase (engl.: idiopathic Overactive Bladder, iOAB) handelt es sich um einen weitverbreiteten Symptomenkomplex mit dem Kernsymptom imperativer Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz, begleitet zumeist von Pollakisurie und Nykturie. (Quelle: www.cme-kurs.de)

Leitlinien Deutschland

Es stehen keine aktuellen Leitlinien zur Verfügung, weil die beiden Leitlinien „015-005 Belastungsincontinenz der Frau“ und „015-007 Die überaktive Blase“ zusammengeführt werden. Die Leitlinie zu überaktiven Blase aus dem Jahr 2010 beinhaltet folgendes Therapieeskalations-Schema:

Stufe 1 Verhaltenstherapie + Physiotherapie

Stufe 2 zusätzlich Pharmakotherapie (lokale Östrogenisierung, Anticholinergika, Antimuskarinika)

Stufe 3 Elektrische Neuromodulation

Stufe 4 Botulinum A Toxin

Stufe 5 Sakrale Neromodulation

Stufe 6 Blasenaugmentation, Harnblasenersatz, Harnableitung

Leitlinien 2020 "Harninkontinenz bei Erwachsenen" der European Association of Urology

Summary of evidence	LE
There is limited evidence that one antimuscarinic drug is superior to an alternative antimuscarinic drug for cure or improvement of UUI.	1b
Higher doses of antimuscarinic drugs are more effective to cure or improve UUI, but with a higher risk of side effects.	1b
Once daily (extended release) formulations are associated with lower rates of adverse events compared to immediate release ones, although similar discontinuation rates are reported in clinical trials.	1b
Dose escalation of antimuscarinic drugs may be appropriate in selected patients to improve treatment effect although higher rates of adverse events can be expected.	1b
Transdermal oxybutynin (patch) is associated with lower rates of dry mouth than oral antimuscarinic drugs, but has a high rate of withdrawal due to skin reaction.	1b

UUI=urge urinary incontinence.

Summary of evidence	LE
There is no consistent evidence to show superiority of drug therapy over conservative therapy for treatment of UUI.	1b
Behavioural treatment has higher patient satisfaction than drug treatment.	1b
There is insufficient evidence as to the benefit of adding PFMT to drug treatment for UUI.	1b

Recommendations	Strength rating
Offer antimuscarinic drugs for adults with UUI who failed conservative treatment.	Strong
Consider extended release formulations of antimuscarinic drugs, whenever possible.	Strong
If an antimuscarinic treatment proves ineffective, consider dose escalation or offering an alternative antimuscarinic formulation, or mirabegron, or a combination.	Strong
Encourage early review (of efficacy and side effects) of patients on antimuscarinic medication for UUI.	Strong

PFMT = pelvic floor muscle training; UUI = urgency urinary incontinence.

Summary of evidence	LE
Adherence to antimuscarinic treatment is low and decreases over time because of lack of efficacy, adverse events and/or cost.	2
Most patients will stop antimuscarinic agents within the first three months.	2

Konservative Therapien: Behebung von klinischen Gründen (Verstopfung, Inkontinenz-verursachende Arzneimittel), Lebensstilveränderungen (Kaffee, Übergewicht, Rauchen), Verhaltenstherapie, Physiotherapie, Beckenbodentraining, Nervenstimulation.

Evidenz und Empfehlungen bei älteren Patienten:

Summary of evidence	LE
Antimuscarinic drugs are effective in elderly patients.	1b
Mirabegron has been shown to be efficacious and safe in elderly patients.	1b
In older people, the cognitive impact of drugs which have anticholinergic effects is cumulative and increases with length of exposure.	2
Oxybutynin may worsen cognitive function in elderly patients.	2
Solifenacin, darifenacin, fesoterodine and trospium have been shown not to cause cognitive dysfunction in elderly people in short-term studies.	1b

Recommendations	Strength rating
Long-term antimuscarinic treatment should be used with caution in elderly patients especially those who are at risk of, or have, cognitive dysfunction.	Strong

Erfolgsmessung

„Oft wird als Messwert bei der Therapie der OAB die Reduktion der Inkontinenzepisoden als Kriterium für den Erfolg angegeben. Die meisten anticholinergen Substanzen haben als primären Endpunkt die

Reduktion der Inkontinenzepisoden untersucht. Zwei Drittel der Patientinnen mit Reizblase verlieren aber keinen Urin (1), trotzdem sind sie durch die Symptomatik sehr in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.“

„Rund 50% der Patientinnen mit «OAB dry» («hyperaktive Blase ohne Inkontinenz») und 33% der Patientinnen mit «OAB wet» stört am meisten der nicht unterdrückbare Harndrang.“

(Quelle: Brandner S. Erfolgsmessung in der Therapie der hyperaktiven Blase. Gynäkologie 1/2011)

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Ein Vergleich mit Tolterodin liegt mit der Studie 2 (Leng J et al 2017) vor.

Heilungs- und Abbruchraten von Anticholinergica, wie sie in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien beschrieben wurden, wurden wie folgt publiziert:

Drug	No. of studies	Patients	Relative risk (95% CI) (of curing UI)	Number needed to treat (95% CI) (to achieve one cure of UI)
Cure of incontinence				
Fesoterodine	2	2,465	1.3 (1.1-1.5)	8 (5-17)
Oxybutynin (includes IR)	4	992	1.7 (1.3-2.1)	9 (6-16)
Propiverine (includes IR)	2	691	1.4 (1.2-1.7)	6 (4-12)
Solifenacin	5	6,304	1.5 (1.4-1.6)	9 (6-17)
Tolterodine (includes IR)	4	3,404	1.2 (1.1-1.4)	12 (8-25)
Trospium (includes IR)	4	2,677	1.7 (1.5-2.0)	9 (7-12)
Discontinuation due to adverse events				
			Relative Risk (95% CI) (of discontinuation)	NNT (95% CI) (of one discontinuation)
Darifenacin	7	3,138	1.2 (0.8-1.8)	
Fesoterodine	4	4,433	2.0 (1.3-3.1)	33 (18-102)
Oxybutynin (includes IR)	5	1,483	1.7 (1.1-2.5)	16 (8-86)
Propiverine (includes IR)	2	1,401	2.6 (1.4-5)	29 (16-77)
Solifenacin	7	9,080	1.3 (1.1-1.7)	78 (39-823)
Tolterodine (includes IR)	10	4,466	1.0 (0.6-1.7)	
Trospium (includes IR)	6	3,936	1.5 (1.1-1.9)	56 (30-228)

CI = confidence interval; NNT = number to treat; UI = urinary incontinence.

(Quelle: Shamliyan T et al. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11(12)-EHC074-EF.)

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Studie 1 (Jünemann KP et al 2006) zeigt, dass bei einer Behandlung mit Propiverin ER 30 mg (MICTONORM) über 32 Tage die Anzahl der Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden durchschnittlich um 2.46 (-73%) Inkontinenzepisoden abnahm und damit statistisch signifikant stärker abnahm im Vergleich zur Abnahme von durchschnittlich 1.75 Inkontinenzepisoden unter Placebo ($p < 0.0001$). In der Studie 2 (Leng J et al 2017) wurde Propiverin ER 30 mg (MICTONORM) mit Tolterodin ER 4 mg verglichen. In Bezug auf die Änderung der Anzahl Miktionen innerhalb von 24 Stunden nach 8 Wochen Therapie war die Abnahme im Propiverin ER 30 mg-Studienarm (MICTONORM) um durchschnittlich 4.6 ± 4.1 Miktionen innerhalb von 24 Stunden statistisch signifikant grösser als die Abnahme um durchschnittlich 3.8 ± 5.1 Miktionen im Tolterodin ER 4 mg Studienarm ($p = 0.005$).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die in der Fachinformation empfohlene Standarddosis beträgt 1 Hartkapsel (= 30 mg Propiverinhydrochlorid) einmal täglich. Die Packungen zu 28 und 84 Kapseln reichen somit für eine Behandlung

über 28 respektive 84 Tage (12 Wochen). Die maximale Behandlungsdauer in den drei vorgelegten Studien betrug 32 Tage, 8 Wochen respektive 24 Wochen.

Mit den Packungsgrößen zu 28 und 84 Kapseln stehen analog wie bei den Therapiealternativen 2 Packungsgrößen zur Verfügung.

Das BAG erachtet die angebotenen Packungsgrößen als zweckmässig.

MICTONORM eignet sich nicht für Patienten, die mit potenten Inhibitoren der flavinhaltigen Monoxygenase (FMO) wie Methimazol und gleichzeitig mit potenten Inhibitoren des Cytochrom-Enzyms CYP 3A4/5 behandelt werden, da diese zu Behandlungsbeginn eine reduzierte Dosis von 15 mg/Tag erhalten sollen, die mit MICTONORM nicht erreicht werden kann, da MICTONORM nicht teilbar ist. Das BAG verzichtet auf die Forderung einer 15 mg Dosisstärke für Patienten, die sich in dieser speziellen therapeutischen Situation befinden, da mehrere Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

(21180) MICTONORM wurde von Swissmedic im vereinfachten Zulassungsverfahren nach HMG Artikel 14 Absatz 1 Buchstabe a^{bis} zugelassen gestützt auf die Zulassung von Mictonorm XL 30 mg in Grossbritannien. Mictonorm XL 30 mg war zum Zeitpunkt der Gesucheinreichung nachweislich seit mindestens 10 Jahren in mindestens einem Land der EU oder EFTA als Arzneimittel zugelassen. MICTONORM wurde von Swissmedic hinsichtlich Indikationen, Dosierung und Applikationsart als mit Mictonorm XL 30 mg vergleichbar beurteilt. Die Zulassung durch Swissmedic erfolgte somit ohne eine Beurteilung von klinischen Studien. Entsprechend sind in der Fachinformation keine klinischen Studien aufgeführt. Swissmedic hat MICTONORM als New Active Substance (NAS) zugelassen.

EMA

Keine Beurteilung.

FDA

Keine Beurteilung.

Kanada

Beurteilung der Studie 1:

„From an efficacy point of view the trial results allow to conclude that propiverine 30 mg MR once daily is non-inferior to the established propiverine 15 mg IR product administered twice daily and that both products are significantly superior to placebo.“

(Quelle: Monographie des in Kanada zugelassenen Arzneimittels Mictoryl vom 15. Januar 2018)

Beurteilung der Studie 2:

„After 8 weeks of treatment, the mean number of micturitions/24 hours was reduced by 30.2% and 25.7% in the propiverine 30 mg MR and tolterodine 4 ER mg group, respectively. The improvement of all micturition diary parameters after already 2 weeks of treatment demonstrated an early onset of efficacy with further enhancement under prolonged therapy. The statistical analyses showed significant differences between pre- and post-treatment in both groups ($p < 0.0001$). The study demonstrated that propiverine MR 30 mg once daily over 8 weeks in OAB patients is non-inferior compared to the standard dose of tolterodine ER 4 mg with respect to all relevant micturition diary parameters, and the number of incontinence episodes was more effectively reduced with propiverine MR 30 mg ($p = 0.0338$).“

(Quelle: Monographie des in Kanada zugelassenen Arzneimittels Mictoryl vom 15. Januar 2018)

Beurteilung ausländischer Institute

SMC (12. Januar 2007)

„ADVICE following an abbreviated submission: Propiverine hydrochloride 30 mg modified release capsule (Detrunorm XL[®]) is accepted for use in NHS Scotland for the treatment of urinary incontinence, as well as urgency and frequency in patients who have idiopathic detrusor overactivity (overactive bladder).“

Medizinischer Bedarf

Das BAG stuft den medizinischen Bedarf als gering ein, da bereits mehrere Therapiealternativen mit anticholinergischen Wirkstoffen in der SL aufgeführt sind. Einen Bedarf sieht das BAG höchstens in einer Therapiealternative, die ein Profil mit weniger unerwünschten Wirkungen aufweist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- mit einer Auflage: (21180) MICTONORM muss per 01. April 2022 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.
- aufgrund des folgenden TQV:

Arzneimittel (Wirkstoff)	gal. Form	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP [Fr.] 01.03.22	Erhaltungsdosis [mg]	TTK [Fr.]
Detrusitol SR (Tolterodin)	Ret Kaps	4	14	11.93	4	0.8521429
Spasmex (Tropii chloridum)	Filmtabl	20	30	11.43	40	0.7620000
Spasmo Urogenin Neo (Tropii chloridum)	Drag	20	20	7.64	40	0.7640000
Vesicare (Solifenacinum succinas)	Filmtabl	5	30	25.46	5	0.8486667
TTK Durchschnitt						0.8067024
TQV-Preis MICTONORM 28 Kaps						22.58766667

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 24. Februar 2022, Preisen aus 4 Referenzländern (A, B, D, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro und Fr. 1.26/GBP. Daraus resultieren für die zwei Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
28 Kapseln 30 mg	Fr. 23.27
84 Kapseln 30 mg	Fr. 68.68

- APV und TQV der kleinsten Packung werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich des FAP der Packung zu 84 Kapseln ist ein Preiseinschlag von -15% und damit die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungsgrössen gemäss Anhang 5a des Handbuches betreffend die SL eingehalten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
28 Kapseln 30 mg	Fr. 22.93	Fr. 42.70
84 Kapseln 30 mg	Fr. 58.47	Fr. 83.50