

Vibegron (überaktive Blase)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-39

Version: 1.0

Stand: 28.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2022

DOI: 10.60584/A25-39

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vibegron (überaktive Blase) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.03.2025

Interne Projektnummer

A25-39

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-39>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vibegron (überaktive Blase); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-39>.

Schlagwörter

Vibegron, Harnblase – überaktive, Nutzenbewertung, NCT03492281, NCT03583372

Keywords

Vibegron, Urinary Bladder – Overactive, Benefit Assessment, NCT03492281, NCT03583372

Medizinisch-fachliche Beratung

- Winfried Vahlensieck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Alfred Marenbach und zusätzlich auf Basis von Antworten von 5 Betroffenen.

Das IQWiG dankt den Betroffenen, der Selbsthilfe Bund Blasenkrebs e. V. Bonn und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie die Selbsthilfe Bund Blasenkrebs e. V. Bonn und die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V., waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Christiane Balg
- Claudia Kapp
- Christopher Kunigkeit
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Anne-Kathrin Petri
- Regine Potthast
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Vibegron wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vibegron gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.03.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Vahlensieck, Winfried	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.34
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.34
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.40
I 4.3 Ergebnisse	I.41
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.46
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.49
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.52
I 6 Literatur	I.54
I Anhang A Suchstrategien.....	I.57
I Anhang B Ergänzend: Responderanalysen zu Morbidität.....	I.58
I Anhang C Ergänzend: Verlaufskurven zur durchschnittlichen Veränderung über die Zeit (Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang und Nykturie).....	I.59
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.62
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.66

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vibegron	I.6
Tabelle 3: Vibegron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vibegron	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.20
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.30
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.32
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin.....	I.35
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.40
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin.....	I.42
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.44
Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin....	I.47
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vibegron vs. Tolterodin.....	I.49
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin.....	I.52
Tabelle 17: Vibegron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.58
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin.....	I.63
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin.....	I.63
Tabelle 21: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin	I.64
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin.....	I.65

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie RVT-901-3003 (den Studienunterlagen entnommen)	I.21
Abbildung 2: Design der Studie RVT-901-3004 (Abbildung des pU aus Modul 4 A des Dossiers)	I.23
Abbildung 3: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Inkontinenz-Episoden über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation.....	I.59
Abbildung 4: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation	I.60
Abbildung 5: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Miktionshäufigkeit über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation.....	I.60
Abbildung 6: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation	I.61
Abbildung 7: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Nykturie- Episoden über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation	I.61

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICS	International Continence Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OAB-q LF	Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form
PGI	Patient Global Impression
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
ÜAB	überaktive Blase
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI-US	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Urinary Symptoms

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vibegron gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.03.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vibegron im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vibegron

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
symptomatische Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) bei Erwachsenen	Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: <ul style="list-style-type: none">▫ Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.▫ Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.▫ Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ÜAB: überaktive Blase	

Die Vergleichstherapie des pU entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung werden die Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 eingeschlossen. Der pU schließt in Modul 4 A des Dossiers die 12-wöchige Studie RVT-901-3003 aufgrund der kurzen Studiendauer (< 24 Wochen Behandlungsdauer) aus und schließt ausschließlich deren Extensionsstudie RVT-901-3004 (Behandlung über weitere 40 Wochen) ein. Die vom pU in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse beziehen sich jedoch auf die Patientinnen und Patienten, die durch die Teilnahme sowohl an der Studie RVT-901-3003 als auch der Extensionsstudie RVT-901-3004 die Vibegron- oder Tolterodin-Gabe insgesamt über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten. Die beiden Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 sind somit für diese Dossierbewertung als eine durchgängige Studie anzusehen. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung neben der Studie RVT-901-3004 auch die Studie RVT-901-3003 beschrieben.

Studie RVT-901-3003

Die Studie RVT-901-3003 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Vibegron mit Tolterodin oder Placebo, mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 3 Monaten bestehender ärztlich diagnostizierter überaktiver Blase (ÜAB). Die ÜAB war dabei definiert als imperativer Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, verbunden mit einer in der Regel erhöhten Miktionsfrequenz und Nykturie. Bei den Patientinnen und Patienten musste entweder eine als „ÜAB trocken“ oder als „ÜAB nass“ bezeichnete ÜAB vorliegen; die Einstufung basierte auf Miktionsstagebuch-Einträgen der Patientinnen und Patienten. Zusätzliche Voraussetzung für den Einschluss in die Studie RVT-901-3003 war eine nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren unter anderem Patientinnen und Patienten, die ein Blasentraining oder eine Elektrostimulation in den 28 Tagen vor dem Screening durchführten oder planten, eine solche Behandlung während der Studie zu beginnen.

Die Studie umfasste eine bis zu 5-wöchige Screeningphase, eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase und eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase. Eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase schloss sich für diejenigen Patientinnen und Patienten an, die nicht in die Extensionsstudie RVT-901-3004 übergingen. Insgesamt wurden 1518 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 5:5:4 zufällig einer Behandlung mit Vibegron, Placebo oder Tolterodin zugeteilt.

Die Behandlung mit Vibegron als Filmtablette mit einer Dosierung von 1-mal täglich 75 mg sowie die Gabe von Tolterodin als Retardkapsel mit einer Dosierung von 1-mal täglich 4 mg (für Patientinnen und Patienten ohne Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion) entspricht den empfohlenen Dosierungen gemäß der jeweiligen Fachinformation. Für Tolterodin kann die tägliche Dosis laut Fachinformation bei Auftreten von Unverträglichkeiten

von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In der Studie waren allerdings jegliche Dosisanpassungen verboten.

Ko-primäre Endpunkte der Studie RVT-901-3003 waren die Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz-Episoden. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Studie RVT-901-3004

Die Studie RVT-901-3004 ist eine randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie der Studie RVT-901-3003 zum Vergleich von Vibegron mit Tolterodin. Die Extensionsstudie umfasst eine 40-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Für die Teilnahme mussten die Patientinnen und Patienten die Studie RVT-901-3003 abgeschlossen haben. Zusätzlich zu den Kriterien bei Einschluss in die Studie RVT-901-3003 galt für die Studie RVT-901-3004, dass die Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie RVT-901-3003 mindestens 80 % Compliance bei der Selbstverabreichung der Studienmedikation gezeigt haben sowie mindestens 4 vollständige Tagebuch-Tage im Miktionstagebuch zu Woche 12 aufwiesen. Zudem waren Patientinnen und Patienten von der Teilnahme an der Extensionsstudie ausgeschlossen, wenn im Verlauf der Studie RVT-901-3003 neue gesundheitliche Probleme oder klinisch relevante Veränderungen einer bestehenden Erkrankung aufgetreten waren, eine Änderung in der Anamnese oder andere Umstände vorlagen, die nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten.

Vorab geplant war, etwa 500 Patientinnen und Patienten mit ÜAB, die 12 Wochen an der Studie RVT-901-3003 teilgenommen hatten, in die Studie RVT-901-3004 aufzunehmen. Insgesamt wurden in die Studie RVT-901-3004 506 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Arm randomisiert worden waren, verblieben im Rahmen der Extensionsstudie RVT-901-3004 in den jeweiligen Behandlungsräumen. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placeboarm randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die durchgängig über 52 Wochen im Vibegron- bzw. Tolterodinarm waren, betrug 182 bzw. 141 Patientinnen und Patienten.

Die Behandlung mit Vibegron und mit Tolterodin in Studie RVT-901-3004 entsprach der Behandlung in der Studie RVT-901-3003 (siehe oben).

Primärer Endpunkt der Studie RVT-901-3004 waren unerwünschte Ereignisse (UEs). Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Kein begleitendes Blasentraining oder Elektrostimulation

Die in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 beobachteten Ergebnisse beziehen sich gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie auf Patientinnen und Patienten, die in den 28 Tagen vor dem Screening kein Blasentraining oder keine Elektrostimulation durchführten, bzw. dies auch während der Studie nicht planten.

Keine Dosisanpassung von Tolterodin erlaubt

Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. Diese Option bestand für die Patientinnen und Patienten in der Studie RVT-901-3003 und der Extensionsstudie RVT-901-3004 nicht, da jegliche Dosisanpassungen verboten waren. Dies stellt eine Unsicherheit dar, da unklar bleibt, in welchem Umfang UEs im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, falls die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte. Diese Unsicherheit wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der UE-Endpunkte berücksichtigt.

Übergang von Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004

Um die Ergebnisse der Extensionsstudie heranziehen zu können, ist es erforderlich, dass auch nach dem Übergang in die Extensionsstudie die Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen aufrechterhalten bleibt, die zu Beginn der ersten Studie durch die randomisierte Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den Studienarmen erreicht wurde. Für den Übergang der Patientinnen und Patienten von der Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie (RVT-901-3004) ergeben sich insbesondere folgende Unsicherheiten.

Zum einen geht aus den Studienunterlagen hervor, dass etwa 10 % der 1518 in die Studie RVT-901-3003 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Studie nicht abgeschlossen haben. Diese Patientinnen und Patienten hatten somit nicht die Möglichkeit, in die Extensionsstudie RVT-901-3004 überzugehen. Dies kann die Ergebnissicherheit der Studie beeinträchtigen, wenn die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studie RVT-901-3003 informativ sind und die Anzahl der Abbrüche bzw. Abbruchgründe zwischen den Studienarmen ungleich verteilt sind.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Häufigkeit und Gründe der Studienabbrüche in der Studie RVT-901-3003 zwischen den Studienarmen vergleichbar waren. Für den Abbruchgrund der Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme fehlen jedoch Angaben, ob die Gründe, die bei den Patientinnen und Patienten zur Einwilligungsrücknahme geführt haben, zwischen den Studienarmen unterschiedlich sind. Insgesamt wird in der vorliegenden Datensituation dadurch die Interpretierbarkeit der Daten jedoch nicht vollständig infrage gestellt.

Zum anderen sollten von den Patientinnen und Patienten, die die Studie RVT-901-3003 abgeschlossen hatten, etwa 500 Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie RVT-901-3004 eingeschlossen werden. Gemäß Angaben in einer Publikation zur Studie RVT-901-3004 von Staskin 2021 haben sich 506 (86 %) der 587 Patientinnen und Patienten aus den 3 Studienarmen, welche als erste die Studie RVT-901-3003 beendet hatten, zur Teilnahme an der Studie RVT-901-3004 entschieden und erfüllten die Einschlusskriterien. Basierend auf diesen Informationen wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der Reihenfolge, in der sie die Studie RVT-901-3003 beendet haben, die Möglichkeit hatten, an der Studie RVT-901-3004 teilzunehmen. Eine Voraussetzung war dabei, dass sich Patientinnen und Patienten für eine weitere Teilnahme entschieden und keines der Ausschlusskriterien vorlag. Für die übrigen 81 (14 %) der 587 Patientinnen und Patienten aus den 3 Studienarmen gehen aus den vorliegenden Angaben die konkreten Gründe für die fehlende Teilnahme an der Extensionsstudie nicht hervor. Somit bleibt unklar, ob die Verteilung dieser 81 Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen unterschiedlich ist, bzw. ob die Gründe der Nichtteilnahme gegebenenfalls zwischen den Studienarmen stark unterschiedlich verteilt sind.

Die beschriebenen Unsicherheiten führen in der vorliegenden Situation nicht zum Ausschluss der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004. Es wird davon ausgegangen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beim Übergang von der Studie RVT-901-3003 zu Studie RVT-901-3004 nicht in einem Maße beeinträchtigt ist, dass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten. Diese Unsicherheit wird jedoch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Übereinstimmend mit dem pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 betrachtet, die während beider Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurden. Diese Teilpopulation (N = 323) umfasst 182 Patientinnen und Patienten im Vibegronarm und 141 Patientinnen und Patienten im Tolterodinarm.

Die Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 Placebo erhalten haben und in der Studie RVT-901-3004 neu in den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden (N = 183), werden nicht berücksichtigt. Diese Patientinnen und Patienten bilden zwar einen relevanten Anteil der in Studie RVT-901-3004 eingeschlossenen Population (183/506 [36 %]), jedoch entspricht eine 12-wöchige Placebo-Behandlung vor Beginn der eigentlichen medikamentösen Therapie insgesamt nicht dem Versorgungsalltag. Zudem hat ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie RVT-901-3003 unter Placebo bereits eine Verbesserung ihrer ÜAB-Symptomatik erlebt. Bei Beginn der aktiven Therapie mit

Vibegron oder Tolterodin bilden diese Patientinnen und Patienten gegebenenfalls nicht mehr die Population ab, für die eine Behandlung mit Vibegron oder Tolterodin angezeigt ist.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Kombination der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 als hoch eingestuft. Grund hierfür sind Unsicherheiten in Bezug auf den Übergang der Patientinnen und Patienten aus der Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004. Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial.

Darüber hinaus liegt bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen eine Unsicherheit vor, da die Dosierung von Tolterodin in der Studie nicht, wie gemäß der Fachinformation vorgesehen, bei Unverträglichkeit reduziert werden durfte. Es bleibt daher unklar, ob UEs im Vergleichsarm hätten vermieden werden können.

Ergebnisse

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Für den Endpunkt Gesamtmortalität sind in der Studie RVT-901-3004 keine Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (OAB-q LF, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem OAB-q LF, dem PGI-Change, dem PGI-Severity und dem PGI-Control, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Inkontinenz und Dranginkontinenz

Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Aus den dazugehörigen Effektschätzern und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) lässt sich jedoch nicht ableiten, dass mit dem mittleren Unterschied von jeweils einer halben Inkontinenz-Episode zwischen den beiden

Behandlungsarmen klinisch relevante Effekte vorliegen. In der gemeinsamen Betrachtung ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Miktionshäufigkeit

Für den Endpunkt Miktionshäufigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Imperativer Harndrang

Für den Endpunkt imperativer Harndrang zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nykturie

Für den Endpunkt Nykturie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt

Harnwegsinfektion

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Mundtrockenheit

Für den Endpunkt Mundtrockenheit (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Allerdings ist unklar, inwiefern dieses UE im Tolterodinarm gegebenenfalls hätte vermieden bzw. reduziert werden können, wenn in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 die Möglichkeit zur Dosisreduktion bei Unverträglichkeiten bestanden hätte. Dies trägt ebenfalls zur reduzierten Aussagesicherheit für diesen Endpunkt bei.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vibegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt für Vibegron im Vergleich zu Tolterodin für die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein positiver Effekt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF). Unabhängig vom Alter zeigt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen) ein positiver Effekt. Der positive Effekt für den Endpunkt Mundtrockenheit allein wird in der vorliegenden Datensituation als nicht ausreichend bewertet, um einen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten abzuleiten. Zudem bleibt unklar, inwiefern UEs im Tolterodinarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 die Möglichkeit zur Dosisreduktion bestanden hätte.

Die Abwägung erfolgt daher getrennt für die beiden Alterskategorien. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ist der Zusatznutzen hingegen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vibegron.

Tabelle 3: Vibegron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
symptomatische Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) bei Erwachsenen	Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. ▫ Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. ▫ Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. <p>c. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die keine gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit aufweisen sowie auf Patientinnen und Patienten, für die zusätzlich der Beginn nicht medikamentöser Maßnahmen wie Blasentraining oder Elektrostimulation angezeigt wäre.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ÜAB: überaktive Blase</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vibegron im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vibegron

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
symptomatische Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) bei Erwachsenen	Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: <ul style="list-style-type: none">▫ Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.▫ Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.▫ Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ÜAB: überaktive Blase	

Die Vergleichstherapie des pU entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vibegron (Stand zum 05.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Vibegron (letzte Suche am 05.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vibegron (letzte Suche am 05.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Vibegron (letzte Suche am 05.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Vibegron (letzte Suche am 27.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Es ist ergänzend anzumerken, dass der pU in Modul 4 A des Dossiers die 12-wöchige Studie RVT-901-3003 aufgrund der kurzen Studiendauer (< 24 Wochen Behandlungsdauer) ausschließt und ausschließlich deren Extensionsstudie RVT-901-3004 (Behandlung über weitere 40 Wochen) einschließt. Die vom pU in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse beziehen sich jedoch auf die Patientinnen und Patienten, die durch die Teilnahme sowohl an der Studie RVT-901-3003 als auch der Extensionsstudie RVT-901-3004 die Vibegron- oder Tolterodin-Gabe insgesamt über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten. Die beiden Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 sind somit für diese Dossierbewertung als eine durchgängige Studie anzusehen. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung neben der Studie RVT-901-3004 auch die Studie RVT-901-3003 beschrieben.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
RVT-901-3003 / RVT-901-3004 (52 Wochen)	ja	ja ^d	nein	RVT-901-3003: ja [2] RVT-901-3004: ja [3,4]	RVT-901-3003: ja [5,6] RVT-901-3004: ja [7,8]	RVT-901-3003: [9,10] RVT-901-3004: [10-18]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Der pU hat im Jahr 2022 die Lizenzrechte für Vibegron vom Studiensponsor Urovant Sciences GmbH übernommen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RVT-901-3003 ^b	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit dem Syndrom der ÜAB (≥ 3 Monate) ^c , und Vorliegen einer „ÜAB trocken“ ^d oder einer „ÜAB nass“ ^e	Vibegron (N = 547) Tolterodin (N = 431) Placebo (N = 540) ^{f, g}	Screening: 1 bis 5 Wochen ^h Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: bis 4 Wochen nach Ende der Studienbehandlung ^{i, j}	199 Studienzentren in Kanada, Lettland, Litauen, Polen, Ungarn, USA 03/2018–02/2019	Ko-primär: Miktionsfrequenz, Dranginkontinenz-Episoden sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
RVT-901-3004 ^b	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten, welche die Studie RVT-901-3003 abgeschlossen hatten mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 80 % Compliance bei der Selbstverabreichung der Studienmedikation und ▪ mindestens 4 vollständigen Tagebuch-Tagen zu Woche 12 	Vibegron (N = 274) ^g Tolterodin (N = 232) ^g vom pU ausgewertete Teilpopulation ^k : Vibegron (n = 182) Tolterodin (n = 141)	Behandlung: 40 Wochen ^l Beobachtung: bis 4 Wochen nach Ende der Studienbehandlung ^j	109 Studienzentren in den USA 06/2018–07/2019	primär: UEs sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der pU schließt in Modul 4 A ausschließlich die Studie RVT-901-3004 ein; hierbei handelt es sich um die Extensionsstudie der 12-wöchigen Studie RVT-901-3003. Die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten, die über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen behandelt wurden, enthalten jedoch auch Daten aus der Studie RVT-901-3003 (Woche 1 bis 12). Studie RVT-901-3003 wird daher auch eingeschlossen und ihr Studiendesign ebenfalls dargestellt.</p> <p>c. Definiert als imperativer Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, in der Regel mit erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie. Für die Diagnose war keine urodynamische Untersuchung erforderlich.</p> <p>d. Folgende Kriterien mussten basierend auf den Miktionstagebuch-Einträgen der Patientinnen und Patienten erfüllt sein: durchschnittlich ≥ 8 Miktionen pro Tagebuch-Tag, durchschnittlich ≥ 3 Episoden mit imperativem Harndrang pro Tagebuch-Tag, durchschnittlich < 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tagebuch-Tag, und bei Vorliegen von Belastungsinkontinenz musste die Gesamtzahl der Dranginkontinenz-Episoden größer als die Gesamtzahl der Belastungsinkontinenz-Episoden der Tagebucheinträge der letzten Visite sein.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>e. Folgende Kriterien mussten basierend auf den Miktionstagebuch-Einträgen der Patientinnen und Patienten erfüllt sein: durchschnittlich ≥ 8 Miktionen pro Tagebuch-Tag, durchschnittlich ≥ 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tagebuch-Tag, und bei Vorliegen von Belastungsinkontinenz musste die Gesamtzahl der Dranginkontinenz-Episoden größer als die Gesamtzahl der Belastungsinkontinenz-Episoden der Tagebucheinträge der letzten Visite sein.</p> <p>f. Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nachfolgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. Im Anschluss an Studie RVT-901-3003 konnte ein Teil der Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie RVT-901-3004 teilnehmen. Insgesamt sollten etwa 500 Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie eingeschlossen werden. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placeboarm randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Arm randomisiert worden waren, verblieben in der Extensionsstudie RVT-901-3004 in den jeweiligen Behandlungsarmen.</p> <p>h. Im Anschluss an die bis zu 5-wöchige Screeningphase (einschließlich einer 28-tägigen Auswaschphase, falls erforderlich) folgte für alle Patientinnen und Patienten eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase.</p> <p>i. Alternativ konnte ein Teil der Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie RVT-901-3004 teilnehmen, sofern sie die Einschlusskriterien für die Teilnahme erfüllten.</p> <p>j. Wirksamkeitsendpunkte wurden bis zu Woche 12 (RVT-901-3003) bzw. Woche 52 (RVT-901-3004) erhoben. UEs wurden bis zu 28 Tage nach Behandlungsende weiterbeobachtet.</p> <p>k. Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungszeitraum von 52 Wochen, die bereits in der Studie RVT-901-3003 mit Vibegron oder Tolterodin behandelt worden waren. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 zunächst Placebo erhielten, sind von der Teilpopulation nicht umfasst.</p> <p>l. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits im Rahmen der Studie RVT-901-3003 mit Vibegron oder Tolterodin behandelt worden waren, umfasste der Behandlungszeitraum insgesamt 52 Wochen.</p> <p>n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ÜAB: überaktive Blase; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehreseitige Tabelle)

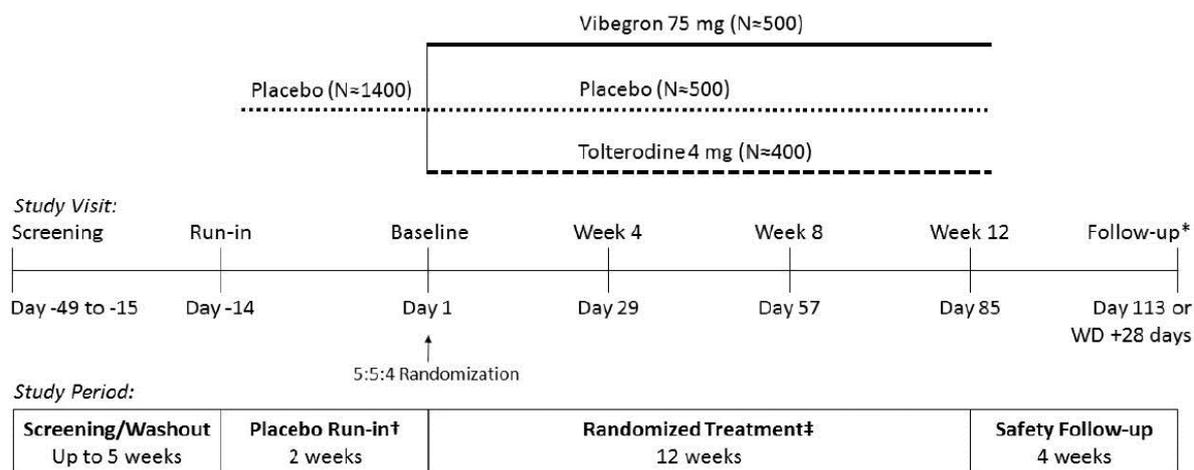
Studie	Intervention	Vergleich
RVT-901-3003	Placebo (einfach-verblindet in der Run-in-Phase): 14 Tage randomisierte Behandlungsphase (12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vibegron 75 mg 1-mal täglich, oral + Placebo 1-mal täglich, oral 	randomisierte Behandlungsphase (12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolterodin retard 4 mg 1-mal täglich, oral + Placebo 1-mal täglich, oral
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vibegron / Tolterodin: keine Dosisanpassungen erlaubt ▪ Therapieabbruch bei Auftreten von therapieassoziiierter Toxizität Grad ≥ 3 ▪ Unterbrechung von ≤ 21 Tagen bei Auftreten von nicht therapieassoziierten UEs Grad ≥ 3 möglich. Wiederaufnahme der Therapie bei Abklingen der UEs auf Grad ≤ 2 möglich. 	
	Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folgende Begleitmedikationen waren erlaubt, sofern die Anwendung in stabiler Dosis (≥ 28 Tage vor Baseline) erfolgte^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ trizyklische Antidepressiva oder Kombinationen (einschließlich Amitriptylin, Imipramin und Doxepin) ▫ Alpha-1-Antagonisten^b ▫ Serotonin- und / oder Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin, Paroxetin, Duloxetin) ▫ alpha-adrenerge Agonisten (einschließlich unspezifischer sympathomimetischer Amine, z. B. Ephedrin, Pseudoephedrin, Phenylephrin) ▫ diuretische Behandlung (einschließlich Furosemid, Hydrochlorothiazid) ▫ inhalative Anticholinergika (einschließlich Tiotropiumbromid, Ipratropiumbromid) ▫ regelmäßige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (einschließlich Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil)^c 	
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ operativer Eingriff zur Behebung der Belastungsinkontinenz, Beckenorganprolaps oder Prozeduren zur Behandlung gutartiger Prostatahyperplasie (≤ 6 Monate vor dem Screening) ▪ aktuelle Anwendung eines Pessars zur Behandlung eines Beckenorganprolaps ▪ Blasentraining oder Elektrostimulation (≤ 28 Tagen vor dem Screening)^a ▪ Anwendung eines Dauerkatheters oder intermittierender Katheterismus ▪ Injektion von Botulinumtoxin in die Harnblasenmuskulatur (≤ 9 Monate vor dem Screening) ▪ Anticholinergika, Spasmolytika, synthetische Analoga des antidiuretischen Hormons, Beta-3-Sympathomimetika, Beta-2-Sympathomimetika zur Behandlung von Belastungsinkontinenz (≤ 28 Tage vor dem Screening); systemische Beta-2-Sympathomimetika (kein Auswaschen erforderlich) ▪ Folgende Substanzen mit geringer therapeutischer Breite ≤ 28 Tage vor dem Screening (z. B. Warfarin, Digoxin, Lithium, Phenytoin, Theophyllin)^d ▪ andere Prüfpräparate oder -geräte (≤ 28 Tage vor Studienbeginn) 	
RVT-901-3004 ^a	randomisierte Behandlungsphase (40 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Studie RVT-901-3003 	randomisierte Behandlungsphase (40 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Studie RVT-901-3003

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Dosisanpassung: siehe Studie RVT-901-3003 Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 Tage Placebo (einfach-verblindet in der Run-in-Phase von Studie RVT-901-3003) ▪ 12 Wochen Behandlung mit Vibegron, Tolterodin oder Placebo im Rahmen der Studie RVT-901-3003 Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Studie RVT-901-3003 Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Studie RVT-901-3003 	
	a. Patientinnen und Patienten, die planten, eine Therapie mit der jeweiligen Medikation zu beginnen oder die Dosis anzupassen, bzw. ein Blasentraining oder eine Elektrostimulation zu beginnen, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. b. Außer zur Behandlung gutartiger Prostatahyperplasie. In diesem Fall war eine stabile Dosis über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten vor Baseline erforderlich. c. Die gelegentliche Anwendung (z. B. zur Behandlung erektiler Dysfunktion) war im Studienverlauf erlaubt. d. In Studie RVT-901-3004 war ausschließlich die Anwendung der 5 genannten Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite nicht erlaubt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

Nachfolgend werden die Studien RVT-901-3003 und die Extensionsstudie RVT-901-3004 beschrieben.

Studie RVT-901-3003



*The Follow-up visit occurs at Day 113 for subjects who completed the Week 12 visit but do not enroll in the optional 40-week extension study (RVT-901-3004) or at 28 days after withdrawal (WD) for subjects who withdraw early from the study.

†Single-blind (subjects will not know they are receiving placebo)

‡Double-blind

In der Abbildung ist die geplante Anzahl von Patientinnen und Patienten pro Studienarm angegeben.

Abbildung 1: Design der Studie RVT-901-3003 (den Studienunterlagen entnommen) [2]

Die Studie RVT-901-3003 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Vibegron mit Tolterodin oder Placebo, mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 3 Monaten bestehender ärztlich diagnostizierter überaktiver Blase (ÜAB). Die ÜAB war dabei definiert als imperativer Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, verbunden mit einer in der Regel erhöhten Miktionsfrequenz und Nykturie. Bei den Patientinnen und Patienten musste entweder eine als „ÜAB trocken“ oder als „ÜAB nass“ bezeichnete ÜAB vorliegen; die Einstufung basierte auf Miktionsstagebuch-Einträgen der Patientinnen und Patienten. Die „ÜAB trocken“ war definiert als durchschnittlich ≥ 8 Miktionen pro Tag, durchschnittlich ≥ 3 Episoden mit imperativem Harndrang pro Tag und durchschnittlich < 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tag. Die „ÜAB nass“ war definiert als durchschnittlich ≥ 8 Miktionen pro Tag und durchschnittlich ≥ 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tag. Bei Vorliegen von Belastungsinkontinenz musste die Gesamtzahl der Dranginkontinenz-Episoden größer als die Gesamtzahl der Belastungsinkontinenz-Episoden der Tagebucheinträge der letzten Visite sein.

Es war geplant, bis zu 25 % Patientinnen und Patienten einzuschließen, bei denen eine „ÜAB trocken“ vorlag. Zusätzliche Voraussetzung für den Einschluss in die Studie RVT-901-3003 waren eine ≥ 80 % Compliance bei der Selbstverabreichung der Studienmedikation während der 2-wöchigen Placebo-Run-in-Phase sowie eine nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit. Insgesamt sollten bis zu 15 % männliche Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit vorherigem operativen Eingriff zur Behebung einer Belastungsinkontinenz, Beckenorganprolaps, Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie in den 6 Monaten vor dem Screening sowie Patientinnen und Patienten, die in den 9 Monate vor dem Screening eine Injektion von Botulinumtoxin in die Harnblasenmuskulatur erhalten haben. Des Weiteren waren Patientinnen und Patienten, die ein Blasentraining oder eine Elektrostimulation in den 28 Tagen vor dem Screening durchführten oder planten, eine solche Behandlung während der Studie zu beginnen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit vorherigen Verletzungen, Operationen oder neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. multiple Sklerose, Parkinson), welche den unteren Harntrakt oder seine Nervenversorgung beeinträchtigen könnten, sowie Patientinnen und Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte.

Die Studie umfasste eine bis zu 5-wöchige Screeningphase (einschließlich einer 28-tägigen Auswaschphase für bestimmte im Studienprotokoll definierte nicht erlaubte Begleitmedikationen), eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase und eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase. Eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase schloss

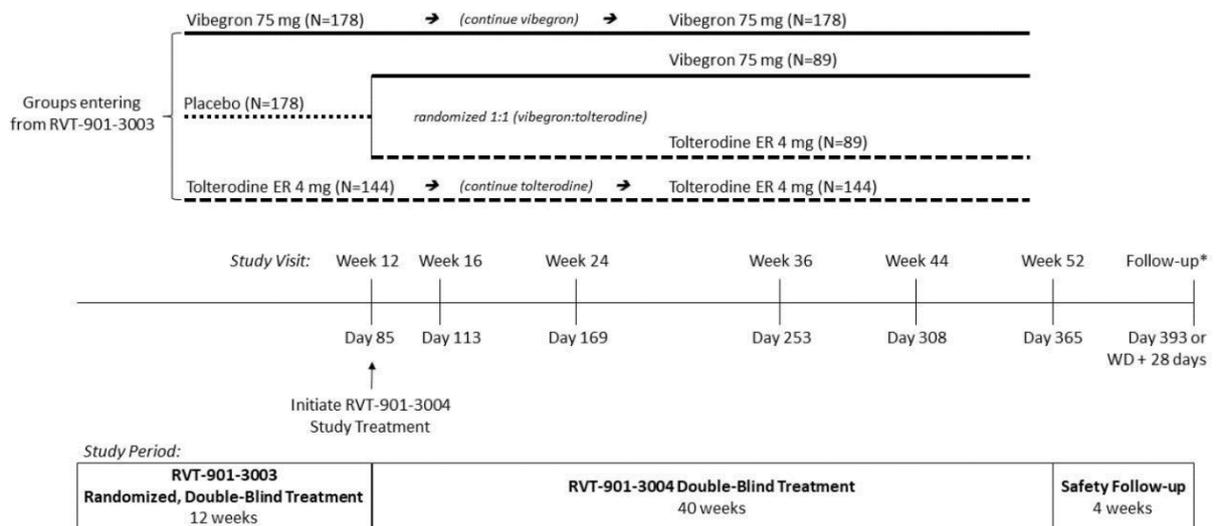
sich für diejenigen Patientinnen und Patienten an, die nicht in die Extensionsstudie RVT-901-3004 übergangen.

Insgesamt wurden 1518 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 5:5:4 zufällig einer Behandlung mit Vibegron, Placebo oder Tolterodin zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und nach ÜAB-Typ (nass, trocken).

Die Behandlung mit Vibegron als Filmtablette mit einer Dosierung von 1-mal täglich 75 mg sowie die Gabe von Tolterodin als Retardkapsel mit einer Dosierung von 1-mal täglich 4 mg (für Patientinnen und Patienten ohne Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion) entspricht den empfohlenen Dosierungen gemäß der jeweiligen Fachinformation [19,20]. Für Tolterodin kann die tägliche Dosis laut Fachinformation bei Auftreten von Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In der Studie waren allerdings jegliche Dosisanpassungen verboten, was für die Behandlung im Tolterodinarm eine Unsicherheit darstellt. Die sich aus dieser Abweichung ergebenden Konsequenzen für die Nutzenbewertung sind im nachfolgenden Abschnitt beschrieben (siehe „Anmerkungen zu Studienpopulation und Dosierung“).

Ko-primäre Endpunkte der Studie RVT-901-3003 waren die Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz-Episoden. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Studie RVT-901-3004



*Die Nachbeobachtungsvisite fand zu Tag 393 statt. Für Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen und die Prüfmedikation absetzten, erfolgte die Nachbeobachtungsvisite zu Tag 28.

WD = withdrawal

In der Abbildung ist die geplante Anzahl von Patientinnen und Patienten pro Studienarm angegeben (basierend auf dem geplanten Einschluss von 500 Patientinnen und Patienten).

Abbildung 2: Design der Studie RVT-901-3004 (Abbildung des pU aus Modul 4 A des Dossiers)

Die Studie RVT-901-3004 ist eine randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie der Studie RVT-901-3003 zum Vergleich von Vibegron mit Tolterodin. Die Extensionsstudie umfasst eine 40-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Für die Teilnahme mussten die Patientinnen und Patienten die Studie RVT-901-3003 abgeschlossen haben. Zusätzlich zu den Kriterien bei Einschluss in die Studie RVT-901-3003 galt für die Studie RVT-901-3004, dass die Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie RVT-901-3003 mindestens 80 % Compliance bei der Selbstverabreichung der Studienmedikation gezeigt haben sowie mindestens 4 vollständige Tagebuch-Tage im Miktionstagebuch zu Woche 12 aufwiesen. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass die Compliance bei der Selbstverabreichung der Studienmedikation für die Gesamtpopulation im Verlauf der Studie RVT-901-3003 insgesamt hoch war (über die 3 Studienarme im Durchschnitt bei etwa 98 % bzw. im Median bei 100 %). Zudem waren Patientinnen und Patienten von der Teilnahme an der Extensionsstudie ausgeschlossen, wenn im Verlauf der Studie RVT-901-3003 neue gesundheitliche Probleme oder klinisch relevante Veränderungen einer bestehenden Erkrankung aufgetreten waren, eine Änderung in der Anamnese oder andere Umstände vorlagen, die nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten.

Vorab geplant war, etwa 500 Patientinnen und Patienten mit ÜAB, die 12 Wochen an der Studie RVT-901-3003 teilgenommen hatten, in die Studie RVT-901-3004 aufzunehmen. Insgesamt wurden in die Studie RVT-901-3004 506 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Arm randomisiert worden waren, verblieben im Rahmen der Extensionsstudie RVT-901-3004 in den jeweiligen Behandlungsräumen. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placeboarm randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die durchgängig über 52 Wochen im Vibegron- bzw. Tolterodinarm waren, beträgt 182 bzw. 141 Patientinnen und Patienten.

Die Behandlung mit Vibegron und mit Tolterodin in Studie RVT-901-3004 entsprach der Behandlung in Studie RVT-901-3003 (siehe oben). Die aus der Anwendung von Tolterodin resultierende Unsicherheit wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

Primärer Endpunkt der Studie RVT-901-3004 waren unerwünschte Ereignisse (UEs). Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Anmerkungen zu Studienpopulation und Dosierung

Einschlusskriterien zum ÜAB-Syndrom

In die Studie RVT-901-3003 wurden Patientinnen und Patienten mit ÜAB eingeschlossen, die entweder die Kriterien für den ÜAB-Typ „ÜAB nass“ oder „ÜAB trocken“ erfüllten. Diese basieren wie beschrieben auf Kriterien zu Häufigkeit von Episoden zum imperativen Harndrang, zu Dranginkontinenzepisoden sowie der Miktionshäufigkeit (siehe Studienbeschreibung). Für das Kriterium der Miktionshäufigkeit mussten die Patientinnen und Patienten, wie oben beschrieben, mindestens 8 Miktionen pro Tag aufweisen (siehe Abschnitt zur Studienbeschreibung). In aktuellen Leitlinien, wie etwa den beiden S2k-Leitlinien „Harninkontinenz der Frau“ und „Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie“ ist die Diagnosestellung der ÜAB nicht an bestimmte Vorgaben zur Anzahl an Miktionen bzw. Episoden mit imperativem Harndrang oder Dranginkontinenz geknüpft [21,22]. Auch gemäß aktueller Definition der International Continence Society (ICS) [23] wird das Vorliegen einer erhöhten Miktionsfrequenz nicht mehr anhand einer bestimmten Anzahl an Miktionen festgestellt, da laut ICS eine Zunahme der Häufigkeit täglicher Miktionen eine subjektive Einschätzung ist, die durch ein Miktionsstagebuch bestätigt werden kann. Bei der Beurteilung der Häufigkeit steht gemäß ICS vielmehr der Grad der Belastung für die Patientinnen und Patienten im Vordergrund. Auch wenn die Einschlusskriterien der Studie RVT901-3003 in Bezug auf die Miktionshäufigkeit nicht den aktuellen Kriterien für die Diagnosestellung [21-23] entsprechen, werden diese in der vorliegenden Situation als hinreichend für das Vorliegen einer ÜAB angesehen, da die Einschlusskriterien zur ÜAB – definiert als imperativer Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, verbunden mit einer in der Regel erhöhten Miktionsfrequenz und Nykturie – insgesamt die Definition der ÜAB gemäß ICS sowie S2k-Leitlinie ausreichend abbilden [21,23].

Kein begleitendes Blasentraining oder Elektrostimulation

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie RVT-901-3003 waren Patientinnen und Patienten, die ein Blasentraining oder eine Elektrostimulation in den 28 Tagen vor dem Screening durchführten oder planten eine solche Behandlung während der Studie zu beginnen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Im Versorgungsalltag besteht eine solche Einschränkung der Begleittherapien nicht, wie sich aus den beiden S2k-Leitlinien [21,22] ableiten lässt. Auch beschreibt der pU selbst in Modul 3 A seines Dossiers, mit Verweis auf unter anderem diese beiden Leitlinien, dass als nicht medikamentöse Maßnahme Beckenbodentraining zur Therapie der ÜAB empfohlen werde und das Blasentraining eine weitere Möglichkeit der konservativen Therapie darstelle, um die Kontrolle über die Dranginkontinenz zu erlangen und das Vertrauen in die eigene Kontrolle der Blasenfunktion zu stärken. Inwiefern die genannten nicht medikamentösen Maßnahmen für die vom pU vorgelegte Patientenpopulation indiziert war, lässt sich anhand der vorliegenden Angaben nicht feststellen. Angaben zur bisherigen Durchführung von

Beckenbodentraining sollten gemäß Studienprotokoll der Studie RVT-901-3003 im Rahmen der medizinischen Vorgeschichte zwar erhoben werden, den Studienunterlagen sind jedoch keine konkreten Angaben zum Einsatz dieser Maßnahme vor oder während der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 zu entnehmen. Die vom pU vorgelegte Patientenpopulation ist somit eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten, die in den 28 Tagen vor dem Screening kein Blasentraining oder keine Elektrostimulation durchführten, bzw. dies auch während der Studie nicht planten.

Keine Dosisanpassung von Tolterodin erlaubt

Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden [20]. Diese Option bestand für die Patientinnen und Patienten in der Studie RVT-901-3003 und der Extensionsstudie RVT-901-3004 nicht, da jegliche Dosisanpassungen verboten waren. Dies stellt eine Unsicherheit dar, da unklar bleibt, in welchem Umfang UEs im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, falls die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte. Diese Unsicherheit wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der UE-Endpunkte berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Übergang von Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004

Um die Ergebnisse der Extensionsstudie heranziehen zu können, ist es erforderlich, dass auch nach dem Übergang in die Extensionsstudie die Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen aufrechterhalten bleibt, die zu Beginn der ersten Studie durch die randomisierte Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den Studienarmen erreicht wurde. Für den Übergang der Patientinnen und Patienten von der Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie (RVT-901-3004) ergeben sich insbesondere folgende Unsicherheiten.

Zum einen geht aus den Studienunterlagen hervor, dass etwa 10 % der 1518 in die Studie RVT-901-3003 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Studie nicht abgeschlossen haben. Diese Patientinnen und Patienten hatten somit nicht die Möglichkeit, in die Extensionsstudie RVT-901-3004 überzugehen. Dies kann die Ergebnissicherheit der Studie beeinträchtigen, wenn die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studie RVT-901-3003 informativ sind (beispielsweise fehlende Symptomlinderung, hohe Anzahl unerwünschter Ereignisse) und die Anzahl der Abbrüche bzw. Abbruchgründe zudem zwischen den Studienarmen ungleich verteilt sind. In solchen Fällen kann zum Zeitpunkt des Übergangs in die Extensionsstudie eine zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich selektierte Patientenpopulation für die Fortführung der Studie vorliegen.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Studienabbrüche in der Studie RVT-901-3003 zwischen den Studienarmen (Vibegron, Tolterodin und Placebo) vergleichbar häufig auftraten und aus ähnlichen Gründen erfolgten (beispielsweise aufgrund der Rücknahme der

Einwilligung zur Studienteilnahme, wegen Lost to Follow-up sowie aufgrund von UEs). Im Falle des Abbruchgrunds einer Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Unterlagen nicht beurteilen, ob die Gründe, die bei den Patientinnen und Patienten zur Einwilligungsrücknahme geführt haben, zwischen den Studienarmen unterschiedlich sind. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer solchen Rücknahme ist allerdings eher niedrig (Vibegronarm: 2,6 %, Tolterodinarm: 3,0 %, Placeboarm: 3,9 %). Insgesamt wird in der vorliegenden Datensituation dadurch die Interpretierbarkeit der Daten jedoch nicht vollständig infrage gestellt.

Zum anderen sollten von den Patientinnen und Patienten, die die Studie RVT-901-3003 abgeschlossen hatten, etwa 500 Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie RVT-901-3004 eingeschlossen werden. Gemäß Angaben in einer Publikation zur Studie RVT-901-3004 von Staskin 2021 [16] haben sich 506 (86 %) der 587 Patientinnen und Patienten aus den 3 Studienarmen, welche als erste die Studie RVT-901-3003 beendet hatten, zur Teilnahme an der Studie RVT-901-3004 entschieden und erfüllten die Einschlusskriterien. Basierend auf diesen Informationen wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der Reihenfolge, in der sie die Studie RVT-901-3003 beendet haben, die Möglichkeit hatten, an der Studie RVT-901-3004 teilzunehmen. Eine Voraussetzung war dabei, dass die Patientinnen und Patienten sich für eine weitere Teilnahme entschieden und keines der Ausschlusskriterien vorlag. So durften Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie unter anderem nicht teilnehmen, wenn im Verlauf der Studie RVT-901-3003 neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren, die nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten (weitere Angaben siehe Studienbeschreibung). Das Vorgehen, die Patientinnen und Patienten allein anhand der Reihenfolge, in der sie die Studie RVT-901-3003 beendet haben, in die Studie RVT-901-3004 einzuschließen, führt nicht zu einer Beeinträchtigung der Strukturgleichheit. Allerdings kann die Tatsache, dass die weitere Studienteilnahme von der Entscheidung der Patientinnen und Patienten und dem fehlenden Vorliegen eines Ausschlusskriteriums abhing, potenziell zu einer Beeinträchtigung der Strukturgleichheit führen, da diese Punkte zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sein können.

Der pU selbst legt in Modul 4 A des Dossiers außer zur Anzahl der in die Studie RVT-901-3004 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Informationen zum Übergang der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie vor. Für 81 (14 %) der 587 Patientinnen und Patienten aus den 3 Studienarmen bleibt somit unklar, aus welchen Gründen diese Patientinnen und Patienten von der Teilnahme an der Extensionsstudie ausgeschlossen wurden (ob beispielsweise oben genannte neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren) bzw. aus welchen Gründen sie sich gegen die Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden haben. Insbesondere bleibt unklar, ob die Verteilung dieser Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen unterschiedlich ist, bzw. ob die Gründe der

Nichtteilnahme gegebenenfalls zwischen den Studienarmen stark unterschiedlich verteilt sind. Diese Gründe können potenziell informativ sein und dazu führen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beeinträchtigt ist.

Zusammenfassend führen die beschriebenen Unsicherheiten in der vorliegenden Situation nicht zum Ausschluss der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004. Es wird davon ausgegangen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beim Übergang von der Studie RVT-901-3003 zu Studie RVT-901-3004 nicht in einem Maße beeinträchtigt ist, dass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten. Diese Unsicherheit wird jedoch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Tabelle 9 und Tabelle 11).

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers die Daten zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten zugrunde, die während beider Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurden. Diese Teilpopulation (N = 323) umfasst 182 Patientinnen und Patienten im Vibegronarm und 141 Patientinnen und Patienten im Tolterodinarm.

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte betrachtet der pU dabei die als „Full Analysis Set (FAS)-Ext 52 Wochen-Population“ (N = 312) bezeichnete Population als primäre Analysepopulation; diese umfasst 176 Patientinnen und Patienten im Vibegronarm und 136 Patientinnen und Patienten im Tolterodinarm, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und bei denen mindestens 1 auswertbare Veränderung gegenüber der Miktionsmessung zu Studienbeginn vorlag. Für die Auswertung der Nebenwirkungsendpunkte legt der pU Analysen für die als „Safety Analysis Set (SAF)-Ext 52 Wochen-Population“ bezeichnete Population (N = 322) vor; diese Population umfasst 181 Patientinnen und Patienten im Vibegronarm und 141 Patientinnen und Patienten im Tolterodinarm, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben.

Übereinstimmend mit dem pU werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten der Patientinnen und Patienten, die über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurden, betrachtet (N = 323). Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 Placebo erhalten haben und in der Studie RVT-901-3004 neu in den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden (vom pU im Dossier als „40 Wochen-Population“ bezeichnet; N = 183), werden somit nicht berücksichtigt. Diese Patientinnen und Patienten bilden zwar einen relevanten Anteil der in Studie RVT-901-3004 eingeschlossenen Population (183/506 [36 %]), jedoch entspricht eine 12-wöchige Placebo-Behandlung vor Beginn der eigentlichen medikamentösen Therapie insgesamt nicht dem Versorgungsalltag. Zudem hat ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie RVT-901-3003 unter Placebo bereits eine Verbesserung ihrer ÜAB-Symptomatik

erlebt. Bei Beginn der aktiven Therapie mit Vibegron oder Tolterodin bilden diese Patientinnen und Patienten gegebenenfalls nicht mehr die Population ab, für die eine Behandlung mit Vibegron oder Tolterodin angezeigt ist.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die über 52 Wochen mit Vibegron bzw. Tolterodin behandelt wurden, herangezogen.

Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Vibegron N ^a = 176	Tolterodin N ^a = 136
RVT-901-3003 / RVT-901-3004 (52 Wochen)^b		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (12)	61 (13)
Alterskategorie [Jahre], n (%)		
< 65	87 (49)	74 (54)
≥ 65	89 (51)	62 (46)
Geschlecht [w / m], %	78 / 22	79 / 21
Abstammung, n (%)		
weiß	137 (78)	98 (72) ^c
schwarz	22 (13)	25 (18)
asiatisch	16 (9)	11 (8)
andere	1 (< 1)	2 (1)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	30,5 (7,2)	31,0 (6,3)
Patient mit BPH, n (%) ^d	14 (36)	8 (28)
Diabetes mellitus, n (%)		
ja	38 (22)	25 (18)
nein	138 (78)	111 (82)
Bluthochdruck ^e , n (%)		
ja	11 (6)	15 (11)
nein	165 (94)	121 (89)
ÜAB-Typ, n (%)		
„ÜAB nass“ ^f	143 (81)	106 (78)
„ÜAB trocken“ ^g	33 (19)	30 (22)
Vorherige Einnahme von Anticholinergika ^h , n (%)		
ja	26 (15)	14 (10)
nein	150 (85)	122 (90)
Vorherige Einnahme von Beta-3-Agonisten ^h , n (%)		
ja	9 (5)	10 (7)
nein	167 (95)	126 (93)
Miktionen ⁱ		
MW (SD)	11,3 (3,4)	11,3 (3,2)
Median [Q1; Q3]	10,4 [9,1; 12,7]	10,4 [8,9; 12,4]
Dranginkontinenz-Episoden ⁱ		
MW (SD)	2,6 (2,8)	2,4 (2,1) ^c
Median [Q1; Q3]	1,6 [0,9; 3,6]	1,9 [1,0; 3,1]

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Vibegron N ^a = 176	Tolterodin N ^a = 136
Episoden mit imperativem Harndrang ⁱ		
MW (SD)	8,0 (4,6)	8,0 (3,7)
Median [Q1; Q3]	7,1 [4,7; 10,0] ^c	7,9 [5,1; 10,4]
Gesamtinkontinenz-Episoden ⁱ		
MW (SD)	3,1 (3,2)	2,9 (2,6)
Median [Q1; Q3]	1,9 [1,0; 4,1]	2,2 [1,1; 4,0]
Therapie-/Studienabbruch, n (%) ^{j, k}	26 (14)	18 (13)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die über 52 Wochen mit Vibegron oder Tolterodin behandelt worden sind, mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und bei denen mindestens 1 auswertbare Veränderung gegenüber der Miktionsmessung zu Studienbeginn vorlag. Im Fließtext als FAS-Ext 52 Wochen-Population bezeichnet. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, sofern die Abweichung relevant ist.</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die Baseline-Visite in Studie RVT-901-3003.</p> <p>c. Unterschiedliche Angaben zwischen Modul 4 A und dem Studienbericht. Genannte Angaben sind dem Studienbericht entnommen.</p> <p>d. Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil männlicher Patienten. Dies sind n = 39 im Vibegronarm und n = 29 im Tolterodinarm.</p> <p>e. Definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg zu Baseline, unabhängig von der Anamnese. Zusätzlich erhoben wurde vorbestehender Bluthochdruck, basierend auf den Werten zu Baseline oder der Anamnese: 92 (52,3 %) vs. 70 (51,5 %).</p> <p>f. Folgende Kriterien mussten basierend auf den Miktionstagebuch-Einträgen der Patientinnen und Patienten erfüllt sein: durchschnittlich ≥ 8 Miktionen pro Tagebuch-Tag, durchschnittlich ≥ 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tagebuch-Tag, und bei Vorliegen von Belastungsinkontinenz musste die Gesamtzahl der Dranginkontinenz-Episoden größer als die Gesamtzahl der Belastungsinkontinenz-Episoden der Tagebucheinträge der letzten Visite sein.</p> <p>g. Folgende Kriterien mussten basierend auf den Miktionstagebuch-Einträgen der Patientinnen und Patienten erfüllt sein: durchschnittlich ≥ 8 Miktionen pro Tagebuch-Tag, durchschnittlich ≥ 3 Episoden mit imperativem Harndrang pro Tagebuch-Tag, durchschnittlich < 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tagebuch-Tag, und bei Vorliegen von Belastungsinkontinenz musste die Gesamtzahl der Dranginkontinenz-Episoden größer als die Gesamtzahl der Belastungsinkontinenz-Episoden der Tagebucheinträge der letzten Visite sein.</p> <p>h. Einnahme in den letzten 12 Monaten vor dem Screening</p> <p>i. Gemäß Angabe im Patiententagebuch vor Gabe der doppelblinden Studienmedikation.</p> <p>j. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.</p> <p>k. Häufige Gründe für den Therapie-/Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligungserklärung (6,0 % vs. 5,7 %), Loss to Follow-up (3,3 % vs. 1,4 %), UEs (1,6 % vs. 2,8 %). Darüber hinaus haben 1 (0,5 %) vs. 0 (0 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 156 (85,7 %) vs. 123 (87,2 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BPH: benigne Prostatahyperplasie; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ÜAB: überaktive Blase; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Angaben zu den Charakteristika der Patientinnen und Patienten beziehen sich auf die Werte zur Baseline-Visite in Studie RVT-901-3003. Die demografischen und klinischen Charakteristika sind zwischen beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend weiblich (78 % bzw. 79 %), weiß und im Mittel etwa 61 Jahre alt. Den ÜAB-Typ „ÜAB nass“ gemäß den Einschlusskriterien zur Studie RVT-901-3003 (siehe Tabelle 6) wiesen in beiden Behandlungsarmen etwa 80 % der Patientinnen und Patienten auf. Damit lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit „ÜAB nass“ in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 etwas höher als für den Versorgungsalltag beschrieben wird [23]. Ein Anteil von 15 % der Patientinnen und Patienten im Vibegronarm und 10 % im Tolterodinarm hat innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie Anticholinergika eingenommen, etwa 6 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen haben in diesem Zeitraum Beta-3-Agonisten eingenommen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RVT-901-3003 / RVT-901-3004 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	hoch
<p>a. Patientinnen und Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in die Behandlungsarme Vibegron oder Tolterodin randomisiert wurden, verblieben auf der jeweiligen Behandlung, sodass sich eine gesamte Behandlungsdauer von 52 Wochen (12 Wochen in der Studie RVT-901-3003 + 40 Wochen in der Studie RVT-901-3004) ergab. Zur weiteren Studienbeschreibung der jeweiligen Behandlungsarme siehe den Fließtext zu Tabelle 6 und Tabelle 7.</p> <p>b. Es liegen in Modul 4 A des Dossiers – mit Ausnahme zur Anzahl der Patientinnen und Patienten – keine konkreten Angaben zum Übergang der Patientinnen und Patienten von der Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004 vor (weitere Erläuterung siehe Fließtext).</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Kombination der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 als hoch eingestuft. Grund hierfür sind Unsicherheiten in Bezug auf den Übergang der Patientinnen und Patienten aus der Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004. Aufgrund fehlender Angaben bleibt für 81 (14 %)

Patientinnen und Patienten unklar, aus welchen Gründen diese von der Teilnahme an der Extensionsstudie RVT-901-3004 ausgeschlossen wurden bzw. aus welchen Gründen sie sich gegen die Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden haben. Insbesondere bleibt unklar, ob die Verteilung dieser Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen unterschiedlich ist, bzw. ob die Gründe der Nichtteilnahme gegebenenfalls zwischen den Studienarmen stark unterschiedlich verteilt sind. Diese Gründe können potenziell informativ sein und dazu führen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beeinträchtigt ist (siehe hierzu auch den Abschnitt I 3.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studie RVT-901-3004 aufgrund des Studiendesigns und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Die Studie RVT-901-3004 sei in den USA durchgeführt worden. Der Versorgungskontext der USA sei mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar: so gehöre die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Über die Einschlusskriterien der Studien sei gewährleistet worden, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit dem ÜAB-Syndrom entsprechen, die im deutschen Versorgungsalltag gemäß Fachinformation mit Vibegron behandelt werde. Die Studienpopulation umfasse Erwachsene ≥ 18 Jahre, dabei habe das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in den Studien bei 64,0 bis 65,0 Jahren gelegen. Entsprechend der Relevanz des ÜAB-Syndroms sei demnach auch bezüglich des Alters der Patientinnen und Patienten von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. In der Gesamtschau sei die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen aus Sicht des pU nicht vor.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form (OAB-q LF) und Patient Global Impression of Change (PGI-Change) Patient Global Impression of Severity (PGI-Severity) und Patient Global Impression of Control (PGI-Control)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Inkontinenz
 - Dranginkontinenz
 - Miktionshäufigkeit
 - Imperativer Harndrang
 - Nykturie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem OAB-q LF
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Schwere UEs
 - Abbruch wegen UEs
 - Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Mundtrockenheit (PT, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (OAB-q LF ^b , PGI-Change, PGI-Severity, PGI-Control)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Inkontinenz ^c	Dranginkontinenz ^d	Miktionshäufigkeit ^e	Imperativer Harndrang ^f	Nykturie ^g	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF)	SUEs	Schwere UEs ^h	Abbruch wegen UEs	Harnwegsinfektion (PT, UEs)	Mundtrockenheit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs
RVT-901-3003 / RVT-901-3004	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	n ⁱ
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Symptomskala des OAB-q LF (Symptom Bother Score) c. Anzahl Gesamtkontinenz-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). d. Anzahl Dranginkontinenz-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). e. Anzahl der Miktionen/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). f. Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). g. Anzahl der nächtlichen Miktionen/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). h. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens; oder lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3. i. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; j: ja; n: nein; NCI: National Cancer Institute; OAB-q LF: Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form; PGI: Patient Global Impression; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Anmerkungen zu Endpunkten

Im Folgenden werden die Instrumente zur Erhebung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zunächst beschrieben. Daran anschließend wird dargelegt, welche Auswertungen für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

Beschreibung der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Symptomatik erhoben mit dem OAB-q LF

Die Symptomatik wurde in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 mit dem OAB-q LF Symptom Bother Score erhoben. Mit diesem Score wird das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die nachfolgenden 8 spezifischen Symptome erfasst: häufige Miktionen am Tag, unangenehmer Harndrang, plötzlicher Harndrang, versehentlicher Verlust kleiner Harnmengen, nächtliches Wasserlassen, nächtliches Aufwachen aufgrund von Harndrang, unkontrollierbarer Harndrang und Harnverlust verbunden mit starkem Harndrang. Die Beeinträchtigung wird über eine Skala von 1 bis 6 (von „das Symptom beeinträchtigt mich nicht“ bis zu „das Symptom beeinträchtigt mich sehr stark“) erfasst. Der Symptom Bother Score kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung der Patientin / des Patienten bedeuten.

Symptomatik erhoben mit dem PGI-Change, dem PGI-Severity und dem PGI-Control

Der PGI-Change und PGI-Severity bestehen jeweils aus einer einzigen Frage, mittels der die Patientinnen und Patienten die Schwere der Symptomatik bzw. deren Veränderung bewerten konnten.

Mit dem PGI-Change sollten die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Symptomschwere auf einer siebenstufigen Skala („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Änderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) in Bezug auf die Symptomschwere zu Studienbeginn angeben.

Mit dem PGI-Severity sollten die Patientinnen und Patienten die Symptomschwere auf einer vierstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“) in Bezug auf die vergangene Woche angeben.

Der PGI-Control besteht aus einer einzigen Frage, mittels der die Patientinnen und Patienten die Symptomkontrolle auf einer fünfstufigen Skala („vollständige Kontrolle“, „viel Kontrolle“, „etwas Kontrolle“, „nur ein bisschen Kontrolle“, „keine Kontrolle“) in Bezug auf die vergangene Woche bewerten konnten.

Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D

Der Gesundheitszustand wurde erhoben mit der VAS des EQ-5D. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Urinary Symptoms [WPAI-US] Frage 6)

In den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 wurde zusätzlich der WPAI-US eingesetzt. Mit der Frage 6 des WPAI-US wird die Aktivitätsbeeinträchtigung der Patientinnen und Patienten erhoben. Der pU stellt in Modul 4 A jedoch keine Ergebnisse für diesen Endpunkt dar. Mit der Erhebung des OAB-q LF in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 wird die Frage 6 des WPAI-US zur Aktivitätsbeeinträchtigung als abgedeckt angesehen, daher hat das Fehlen dieser Ergebnisse in der vorliegenden Situation keine Konsequenz für die Bewertung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem OAB-q LF

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im OAB-q LF über die 4 Domänen Krankheitsbewältigung (8 Items), Betroffenheit (7 Items), Schlaf (5 Items) und soziale Einschränkung (5 Items) sowie einen daraus abgeleiteten Gesamtscore abgebildet. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte mit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen.

Für die Nutzenbewertung herangezogene Auswertungen patientenberichteter Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 A für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – erhoben mit: OAB-q LF, PGI-Change, PGI-Severity, PGI-Control, EQ-5D VAS – Responderanalysen vor; diese waren nicht prädefiniert. Die in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendeten Responsekriterien entsprechen den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [24] beschriebenen Anforderungen für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden.

Für einen Teil der patientenberichteten Endpunkte legt der pU sowohl Auswertungen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung vor. Da die in die Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch waren (symptomatische ÜAB) und das Therapieziel einer Behandlung mit Vibegron in einer Verbesserung der Symptomatik besteht, werden für die Responderanalysen für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Auswertungen zur Verbesserung betrachtet.

Für den PGI-Change legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen vor, bei der die Skalenwerte von 1 („sehr stark verbessert“) bis 3 („leicht verbessert“) als Verbesserung gewertet werden. Diese Auswertung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung ist adäquat. Für den PGI-Severity legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen vor, bei denen die Verbesserung um mindestens 1 Kategorie als

Verbesserung gewertet wird (entspricht mindestens 15 % der Skalenspannweite). Diese Auswertung ist adäquat [24].

Den patientenberichteten Endpunkt PGI-Control zieht der pU für seine Bewertung nicht heran ohne dies weiter zu begründen. Entsprechend liegen in Modul 4 A keine Auswertungen für diesen Endpunkt vor. Daher werden für diesen Endpunkt – abweichend von den oben genannten Endpunkten – die im Studienbericht vorliegenden prädefinierten stetigen Analysen (Mittelwertdifferenz) zur Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline herangezogen und durch eigene Berechnung des Behandlungseffekts ergänzt.

Endpunkte zur Morbidität, erhoben über das Miktionstagebuch

Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang, Nykturie

In den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 wurde die Anzahl der Miktionen, der Episoden mit imperativem Harndrang, der Inkontinenz- sowie Dranginkontinenzepisoden und der Nykturien von den Patientinnen und Patienten anhand von Miktionstagebüchern dokumentiert. Die Patientinnen und Patienten sollten die Tagebücher jeweils über 7 Tage vor Beginn der Placebo-Run-in-Visite, der Baseline-Visite, zu Woche 2 und vor den jeweiligen Visiten zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 44 und 52 führen. Anhand der Aufzeichnungen wurde dann der mittlere Wert pro 24 Stunden berechnet.

Der pU legt für die Endpunkte Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang und Nykturie prädefinierte Auswertungen zur Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline vor. Diese stetigen Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In I Anhang C werden ergänzend die Verlaufskurven zur durchschnittlichen Veränderung über die Zeit für die genannten Endpunkte dargestellt. Auf Basis dieser Verlaufskurven wird nicht davon ausgegangen, dass zwischen den in den stetigen Analysen betrachteten Zeitpunkten (Studienbeginn und Woche 52) derartige Schwankungen aufgetreten sind, die die Interpretationsfähigkeit der Ergebnisse der stetigen Analysen infrage stellen würden.

Für die genannten Endpunkte legt der pU zudem verschiedene – teilweise prädefinierte, teilweise post hoc durchgeführte – Responderanalysen für die Reduktion der Episoden um 50 %, 75 % oder 100 % (je nach Endpunkt) vor, bzw. für das Erreichen einer Miktionsfrequenz im Normalbereich vor. Die Responderanalysen, die eine Symptomfreiheit bedeuten (wie Reduktion um 100 %), wären grundsätzlich eine inhaltlich sinnvolle Operationalisierung. Diese war aber für die jeweiligen Endpunkte (mit Ausnahme des Endpunkts Dranginkontinenz) nicht prädefiniert. Daher werden diese Responderanalysen nicht herangezogen, sondern die durchgängig prädefinierten Analysen der stetigen Daten. Die Responderanalysen (Reduktion um 100 % oder Erreichen eines Normbereichs bei der Miktionshäufigkeit) werden ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Für den Endpunkt Dranginkontinenz war eine Responderanalyse zur Reduktion der Episoden um 100 % zu Woche 52 prädefiniert. Allerdings ist die Dranginkontinenz nur eine Komponente des Inkontinenzendpunkts und kann nur gemeinsam mit diesem Endpunkt interpretiert werden. Daher werden hier ebenfalls die stetigen Daten herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Im Studienprotokoll der Studie RVT-901-3004 ist beschrieben, dass UEs, die vor Beginn der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, noch im Rahmen der Studie RVT-901-3003 erfasst wurden. UEs, die ab der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie RVT-901-3004 auftraten, wurden in der Studie RVT-901-3004 erfasst. In Modul 4 A gibt der pU als Erhebungszeitraum für UEs den Zeitraum zwischen dem Screening (Visite 1 der Studie RVT-901-3003) bis zur letzten Follow-up-Visite nach der letzten Dosis (der Studie RVT-901-3004) an. Es wird davon ausgegangen, dass die vom pU in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zu UEs den gesamten Zeitraum über beide Studien umfassen.

Schwere UEs

Die Bewertung der Schweregrade der UEs erfolgte in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 gemäß Studienprotokoll nach den folgenden Kriterien:

- Grad 1 (mild): asymptomatische oder leichte Symptome, nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt
- Grad 2 (moderat): minimaler, lokaler oder nicht invasiver Eingriff angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens
- Grad 3 (schwer oder medizinisch signifikant): nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens
- Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt
- Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Diese Definition entspricht wörtlich der übergreifenden Definition der National Cancer Institute (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grade [25]. Inwieweit das vollständige CTCAE-Bewertungssystem, inklusive der spezifischen Definitionen für viele PTs genutzt wurde, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Daher kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Einstufung schwerer UEs eine ausreichende Reliabilität aufwies. Bezogen auf die übergreifenden Definitionen deckt die im Studienprotokoll vorliegende Definition eines schweren UEs der Grade 3 bis 5 die NCI CTCAE-Grade 3 bis 5 jedoch ab. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu schweren UEs herangezogen; sofern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt, wäre das Ausmaß des Effekts allerdings nicht quantifizierbar.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (OAB-q LF ^b , PGI-Change, PGI-Severity, PGI-Control)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Inkontinenz ^c	Dranginkontinenz ^d	Miktionshäufigkeit ^e	Imperativer Harndrang ^f	Nykturie ^g	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF)	SUES	Schwere UEs ^h	Abbruch wegen UEs	Harnwegsinfektion (PT, UEs)	Mundtrockenheit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs	
RVT-901-3003 / RVT-901-3004	H	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ	H ^{i,j}	H ^{i,j}	H ⁱ	H ^{i,j}	H ^{i,j}	-
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Symptomskala des OAB-q LF (Symptom Bother Score) c. Anzahl Gesamtinkontinenz-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). d. Anzahl Dranginkontinenz-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). e. Anzahl der Miktionen/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). f. Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). g. Anzahl der nächtlichen Miktionen/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). h. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens; oder lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3. i. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial j. Die Dosis von Tolterodin durfte in der Studie nicht, wie gemäß Fachinformation vorgesehen, bei Unverträglichkeit reduziert werden. Es bleibt daher unklar, ob UEs im Vergleichsarm hätten vermieden werden können.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; NCI: National Cancer Institute; OAB-q LF: Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form; PGI: Patient Global Impression; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																	

Aufgrund der Unsicherheiten beim Übergang der Patientinnen und Patienten aus der Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004 ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 als hoch einzustufen (siehe Tabelle 9). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial.

Darüber hinaus liegt bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen eine Unsicherheit vor, da die Dosierung von Tolterodin in der Studie nicht, wie gemäß der Fachinformation vorgesehen [20], bei Unverträglichkeit reduziert werden durfte. Es bleibt daher unklar, ob UEs im Vergleichsarm hätten vermieden werden können.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Vibegron mit Tolterodin bei Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergänzend werden Responderanalysen zu einzelnen Morbiditätsendpunkten in I Anhang B dargestellt. In I Anhang C werden ergänzend Verlaufskurven zur durchschnittlichen Veränderung über die Zeit für die Endpunkte Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang und Nykturie dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vibegron		Tolterodin		Vibegron vs. Tolterodin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
RVT-901-3003 / RVT-901-3004					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	181	0 (0)	141	0 (0)	– ^c
Morbidität					
Symptomatik – Verbesserung zu Woche 52					
OAB-q LF ^d	166	121 (72,9)	134	87 (64,9)	1,12 [0,97; 1,30]; 0,160 ^e
PGI-Change ^f	166	140 (84,3)	134	112 (83,6)	1,02 [0,93; 1,12]; 0,923 ^e
PGI-Severity ^g	166	123 (74,1)	134	87 (64,9)	1,13 [0,97; 1,32]; 0,092 ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 52 ^h)	166	39 (23,5)	134	27 (20,1)	1,16 [0,75; 1,78]; 0,525 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
OAB-q LF – Verbesserung zu Woche 52 ⁱ					
Gesamtscore	166	92 (55,4)	134	68 (50,8)	1,10 [0,89; 1,35]; 0,486 ^e
Krankheitsbewältigung	166	104 (62,6)	134	76 (56,7)	1,14 [0,95; 1,38] ^e
Betroffenheit	166	94 (56,6)	134	72 (53,7)	1,06 [0,87; 1,30] ^e
Schlaf	166	94 (56,6)	134	72 (53,7)	1,06 [0,87; 1,30] ^e
soziale Einschränkung	166	67 (40,4)	134	48 (35,8)	1,13 [0,84; 1,50] ^e
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	181	119 (65,8)	141	86 (61,0)	–
SUEs	181	4 (2,2)	141	4 (2,8)	0,78 [0,20; 3,06]; 0,720 ^j
schwere UEs ^k	181	4 (2,2)	141	5 (3,5)	0,62 [0,17; 2,28]; 0,471 ^l
Abbruch wegen UEs	181	3 (1,7)	141	4 (2,8)	0,58 [0,13; 2,57]; 0,472 ^l
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	181	10 (5,5)	141	13 (9,2)	0,60 [0,27; 1,33]; 0,202 ^l
Mundtrockenheit (PT, UEs)	181	3 (1,7)	141	10 (7,1)	0,23 [0,07; 0,83]; 0,014 ^l

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vibegron		Tolterodin		Vibegron vs. Tolterodin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Für Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Patientinnen und Patienten mit Baselinewert sowie Beobachtung zu Woche 52 berücksichtigt.</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. keine Darstellung der Effektschätzung, da nicht informativ</p> <p>d. Symptomskala des OAB-q LF (Symptom Bother Score); niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptome. Eine Abnahme des Symptom Bother Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. RR und KI: logistische Regression, adjustiert für ÜAB-Typ und Geschlecht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach ÜAB-Typ und Geschlecht</p> <p>f. Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“, „stark verbessert“ oder „leicht verbessert“)</p> <p>g. Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung der Symptomschwere auf einer vierstufigen Skala („keine Symptome“, „mild“, „moderat“ und „schwer“) gegenüber Studienbeginn</p> <p>h. Eine Zunahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i. Eine Zunahme des Scores OAB-q LF um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>j. RR und KI: logistische Regression, unadjustiert; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test, unstratifiziert</p> <p>k. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens; oder lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institute; OAB-q LF: Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form; PGI: Patient Global Impression; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ÜAB: überaktive Blase; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vibegron			Tolterodin			Vibegron vs. Tolterodin MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
RVT-901-3003 / RVT-901-3004							
Morbidity							
Symptomatik (PGI-Control) ^c	166	3,3 (0,9)	MW (SD): -1,1 (1,0)	134	3,2 (0,8)	MW (SD): -1,0 (1,1)	-0,10 [-0,33; 0,13]; 0,399 ^d
Inkontinenz ^e	152	3,1 (3,2)	-2,1 (0,1)	120	2,9 (2,7)	-1,6 (0,2)	-0,48 [-0,84; -0,12]; 0,009
darin enthalten:							
Dranginkontinenz ^f	152	2,6 (2,8)	-1,8 (0,1)	120	2,4 (2,2)	-1,4 (0,1)	-0,47 [-0,79; -0,14]; 0,005
Miktionshäufigkeit ^g	152	11,1 (3,3)	-2,4 (0,2)	120	11,3 (3,2)	-2,0 (0,3)	-0,43 [-1,06; 0,20]; 0,183
Imperativer Harndrang ^h	152	7,9 (4,6)	-3,4 (0,3)	120	8,1 (3,7)	-3,2 (0,4)	-0,15 [-1,07; 0,77]; 0,749
Nykturie ⁱ	152	1,4 (1,1)	-0,6 (0,1)	120	1,5 (1,2)	-0,5 (0,1)	-0,13 [-0,32; 0,07]; 0,202
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden (Patientinnen und Patienten mit Baselinewert sowie Beobachtung zu Woche 52). Die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben: gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 1 bis 5).</p> <p>d. eigene Berechnung aus Angaben zur Änderung zu Woche 52</p> <p>e. Anzahl Gesamtinkontinenz-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite).</p> <p>f. Anzahl Dranginkontinenz-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). Die Dranginkontinenz stellt eine Komponente des Inkontinenzendpunkts dar und wird daher gemeinsam mit diesem Endpunkt interpretiert.</p> <p>g. Anzahl der Miktions/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite).</p> <p>h. Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite).</p> <p>i. Anzahl der nächtlichen Miktions/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGI: Patient Global Impression; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ÜAB: überaktive Blase</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Tabelle 9 und Tabelle 11).

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Für den Endpunkt Gesamtmortalität sind in der Studie RVT-901-3004 keine Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (OAB-q LF, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem OAB-q LF, dem PGI-Change, dem PGI-Severity und dem PGI-Control, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Inkontinenz und Dranginkontinenz

Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Aus den dazugehörigen Effektschätzern und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) lässt sich jedoch nicht ableiten, dass mit dem mittleren Unterschied von jeweils einer halben Inkontinenz-Episode zwischen den beiden Behandlungsarmen klinisch relevante Effekte vorliegen. In der gemeinsamen Betrachtung ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Miktionshäufigkeit

Für den Endpunkt Miktionshäufigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Imperativer Harndrang

Für den Endpunkt imperativer Harndrang zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nykturie

Für den Endpunkt Nykturie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt

Harnwegsinfektion

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Mundtrockenheit

Für den Endpunkt Mundtrockenheit (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Allerdings ist unklar, inwiefern dieses UE im Tolterodinarm gegebenenfalls hätte vermieden bzw. reduziert werden können, wenn in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 die Möglichkeit zur Dosisreduktion bei Unverträglichkeiten bestanden hätte. Dies trägt ebenfalls zur reduzierten Aussagesicherheit für diesen Endpunkt bei.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Die genannten Merkmale waren in Studie RVT-901-3003 präspezifiziert. Der pU legt in seinem Dossier für Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität nur Subgruppenanalysen zu den Responderanalysen vor, nicht zu den stetigen Auswertungen. Auch liegen nicht für alle Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen (SOC) / PT mit statistisch signifikantem Ergebnis für die Gesamtpopulation Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Vibegron mit Tolterodin zur Behandlung der ÜAB sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie	Vibegron		Tolterodin		Vibegron vs. Tolterodin	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
RVT-901-3003 / RVT-901-3004						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF – Verbesserung zu Woche 52^c)						
Alter						
< 65 Jahre	81	41 (50,6)	72	41 (56,9)	0,89 [0,66; 1,19]	0,435
≥ 65 Jahre	85	51 (60,0)	62	27 (43,5)	1,38 [0,99; 1,92]	0,049
Gesamt					Interaktion:	0,049
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in den Subgruppen. Berücksichtigt wurden Patientinnen und Patienten mit Baselinewert sowie Beobachtung zu Woche 52. b. RR und KI: logistische Regression, unadjustiert; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test, unstratifiziert; Interaktions-p-Wert: Test auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell c. Eine Zunahme des Scores OAB-q LF um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OAB-q LF: Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

OAB-q LF

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem OAB-q LF, liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vibegron vs. Tolterodin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Vibegron vs. Tolterodin Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (OAB-q LF – Verbesserung zu Woche 52)	72,9 vs. 64,9 RR: 1,12 [0,97; 1,30]; p = 0,160	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGI-Change – Verbesserung zu Woche 52)	84,3 vs. 83,6 RR: 1,02 [0,93; 1,12]; p = 0,923	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGI-Severity – Verbesserung zu Woche 52)	74,1 vs. 64,9 RR: 1,13 [0,97; 1,32]; p = 0,092	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGI-Control – Verbesserung zu Woche 52)	mittlere Veränderung: –1,1 vs. –1,0 MWD: –0,1 [–0,33; 0,13]; p = 0,399	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 52)	23,5 vs. 20,1 RR: 1,16 [0,75; 1,78]; p = 0,525	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vibegron vs. Tolterodin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Vibegron vs. Tolterodin Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Inkontinenz	mittlere Veränderung: -2,1 vs. -1,6 MWD: -0,48 [-0,84; -0,12]; p = 0,009	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Dranginkontinenz	mittlere Veränderung: -1,8 vs. -1,4 MWD: -0,47 [-0,79; -0,14]; p = 0,005	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Miktionshäufigkeit	mittlere Veränderung: -2,4 vs. -2,0 MWD: -0,43 [-1,06; 0,20]; p = 0,183	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Imperativer Harndrang	mittlere Veränderung: -3,4 vs. -3,2 MWD: -0,15 [-1,07; 0,77]; p = 0,749	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nykturie	mittlere Veränderung: -0,6 vs. -0,5 MWD: -0,13 [-0,32; 0,07]; p = 0,202	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
OAB-q LF Gesamtscore – Verbesserung zu Woche 52		
Alter		
< 65 Jahre	50,6 vs. 56,9 RR: 0,89 [0,66; 1,19]; p = 0,435	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	60,0 vs. 43,5 RR: 1,38 [0,99; 1,92]; RR: 0,72 [0,52; 1,01] ^e ; p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^f

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vibegron vs. Tolterodin (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Vibegron vs. Tolterodin Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	2,2 vs. 2,8 RR: 0,78 [0,20; 3,06]; p = 0,720	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,2 vs. 3,5 RR: 0,62 [0,17; 2,28]; p = 0,471	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,7 vs. 2,8 RR: 0,58 [0,13; 2,57]; p = 0,472	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektion (UEs)	5,5 vs. 9,2 RR: 0,60 [0,27; 1,33]; p = 0,202	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Mundtrockenheit (UEs)	1,7 vs. 7,1 RR: 0,23 [0,07; 0,83]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. keine Darstellung der Effektschätzung, da nicht informativ</p> <p>d. Es liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, aus dem Effektschätzer und zugehörigem KI lässt sich jedoch kein klinisch relevanter Effekt ableiten.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MWD: Mittelwertdifferenz; OAB-q LF: Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form; PGI: Patient Global Impression; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ OAB-q LF Gesamtscore – Verbesserung zu Woche 52 ▫ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Mundtrockenheit (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
OAB-q LF: Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleibt für Vibegron im Vergleich zu Tolterodin für die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein positiver Effekt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF). Unabhängig vom Alter zeigt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen) ein positiver Effekt. Der positive Effekt für den Endpunkt Mundtrockenheit allein wird in der vorliegenden Datensituation als nicht ausreichend bewertet, um einen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten abzuleiten. Zudem bleibt unklar, inwiefern UEs im Tolterodinarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 die Möglichkeit zur Dosisreduktion bestanden hätte.

Die Abwägung erfolgt daher getrennt für die beiden Alterskategorien. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ist der Zusatznutzen hingegen nicht belegt.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vibegron im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Vibegron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
symptomatische Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) bei Erwachsenen	Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. ▫ Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. ▫ Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. <p>c. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die keine gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit aufweisen sowie auf Patientinnen und Patienten, für die zusätzlich der Beginn nicht medikamentöser Maßnahmen wie Blasentraining oder Elektrostimulation angezeigt wäre.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ÜAB: überaktive Blase</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Zulassungspopulation – unabhängig vom Alter – ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Urovant Sciences. An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder; study RVT-901-3003; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
3. Urovant Sciences. An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder; study RVT-901-3004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
4. Pierre Fabre. Zusatzanalysen; Studie RVT-901-3004 [unveröffentlicht]. 2024.
5. Urovant Sciences. An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder [online]. [Zugriff: 01.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003293-14.
6. Urovant Sciences. A Study to Examine the Safety and Efficacy of a New Drug in Patients With Symptoms of Overactive Bladder (OAB) (Empowur) [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03492281>.
7. Urovant Sciences. An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients With Symptoms of Overactive Bladder [online]. [Zugriff: 01.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003294-33.
8. Urovant Sciences. An Extension Study to Examine the Safety and Tolerability of a New Drug in Patients With Symptoms of Overactive Bladder (OAB). (Empowur) [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03583372>.
9. Staskin D, Frankel J, Varano S 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. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000807>.

10. European Medicines Agency. Obgemsa; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/obgemsa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. Frankel J, Staskin D, Varano S 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. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S310371>.
12. Frankel J, Varano S, Greene H et al. Long-term efficacy and safety of vibegron for overactive bladder in patients 65 years old: Analysis from the EMPOWUR extension trial. *J Urol* 2022; 207(SUPPL 5): e649-e650. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002596.11>.
13. Kennelly M, Wielage R, Shortino D et al. Long-term efficacy and safety of vibegron versus mirabegron and anticholinergics for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs in Context* 2022; 11. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-4-2>.
14. Kennelly MJ, Rhodes T, Girman CJ et al. Efficacy of Vibegron and Mirabegron for Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison. *Adv Ther* 2021; 38(11): 5452-5464. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01902-8>.
15. Krhut J, Skugarevská B, Míka D et al. Clinical Utility of β 3-Adrenoreceptor Agonists for the Treatment of Overactive Bladder: A Review of the Evidence and Current Recommendations. *Research and Reports in Urology* 2022; 14: 167-175. <https://doi.org/10.2147/RRU.S309144>.
16. Staskin D, Frankel J, Varano S et al. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). *J Urol* 2021; 205(5): 1421-1429. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001574>.
17. Staskin D, Varano S, Greene H et al. Long-term patient-reported outcomes of vibegron for overactive bladder: Analyses from the EMPOWUR extension trial. *J Urol* 2022; 207(SUPPL 5): e650-e651. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002596.12>.
18. Varano S, Frankel J, Greene H et al. Long-Term Efficacy and Safety of Vibegron for Overactive Bladder in Patients \geq 65 Years Old: analysis From the EMPOWUR Extension Trial. *J Am Geriatr Soc* 2022; 70(SUPPL 1): S194-S195. <https://doi.org/10.1111/jgs.17755>.
19. Pierre Fabre Pharma. Obgemsa 75 mg Filmtabletten [online]. 1.2025 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Viatrix. Detrusitol retard 4 mg Hartkapsel [online]. 5.2022 [Zugriff: 10.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

21. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Harninkontinenz der Frau AWMF-Registernummer 015-091 Leitlinienklasse S2k Stand Dezember 2021 Version 1.0 [online]. 2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf.
22. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al. Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie Version: Nr. 7.1 (update 2024) S2k-Leitlinie [online]. 2024. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf.
23. International Continence Society. Factsheet: Overactive Bladder [online]. 2025 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <https://www.ics.org/public/factsheets/overactivebladder>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
25. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 5.0 [online]. 2017 [Zugriff: 12.05.2025]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
vibegron OR MK-4618 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
vibegron* OR MK-4618 OR MK4618 OR (MK 4618)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
vibegron, MK-4618, MK4618 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergänzend: Responderanalysen zu Morbidität

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vibegron		Tolterodin		Vibegron vs. Tolterodin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
RVT-901-3003 / RVT-901-3004					
Morbidität					
Inkontinenz – 100 % Reduktion zu Woche 52 ^b	152	61 (40,1)	120	38 (31,7)	1,25 [0,90; 1,74]; 0,176
Dranginkontinenz – 100 % Reduktion zu Woche 52 ^c	152	78 (51,3)	120	57 (47,5)	1,11 [0,92; 1,34]; 0,249
Miktionshäufigkeit – < 8 Miktionen zu Woche 52 ^d	152	73 (48,0)	120	56 (46,7)	1,06 [0,82; 1,36]; 0,740
Imperativer Harndrang – 100 % Reduktion zu Woche 52 ^e	152	13 (8,6)	120	14 (11,7)	0,68 [0,33; 1,38]; 0,282
Nykturie – 100 % Reduktion zu Woche 52 ^f	152	40 (26,3)	120	24 (20,0)	1,34 [0,86; 2,09]; 0,175
<p>a. RR und KI: logistische Regression, adjustiert für ÜAB-Typ und Geschlecht; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach ÜAB-Typ und Geschlecht</p> <p>b. Anzahl Gesamtinkontinenz-Episoden/24 h. Responsekriterium: Reduktion der Episoden um 100 % (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite)</p> <p>c. Anzahl Dranginkontinenz-Episoden/24 h. Responsekriterium: Reduktion der Episoden um 100 % (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite). Patientinnen und Patienten, bei denen eine Inkontinenz aus anderen Gründen als einer Dranginkontinenz weiterhin vorliegt, werden als Responder gezählt.</p> <p>d. Anzahl der Miktionen/24 h. Responsekriterium: Reduktion der Miktionsfrequenz < 8 Miktionen pro 24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite).</p> <p>e. Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 h. Responsekriterium: Reduktion der Episoden um 100 % (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite).</p> <p>f. Anzahl der nächtlichen Miktionen/24 h. Responsekriterium: Reduktion der Episoden um 100 % (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ÜAB: überaktive Blase</p>					

I Anhang C Ergänzend: Verlaufskurven zur durchschnittlichen Veränderung über die Zeit (Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang und Nykturie)

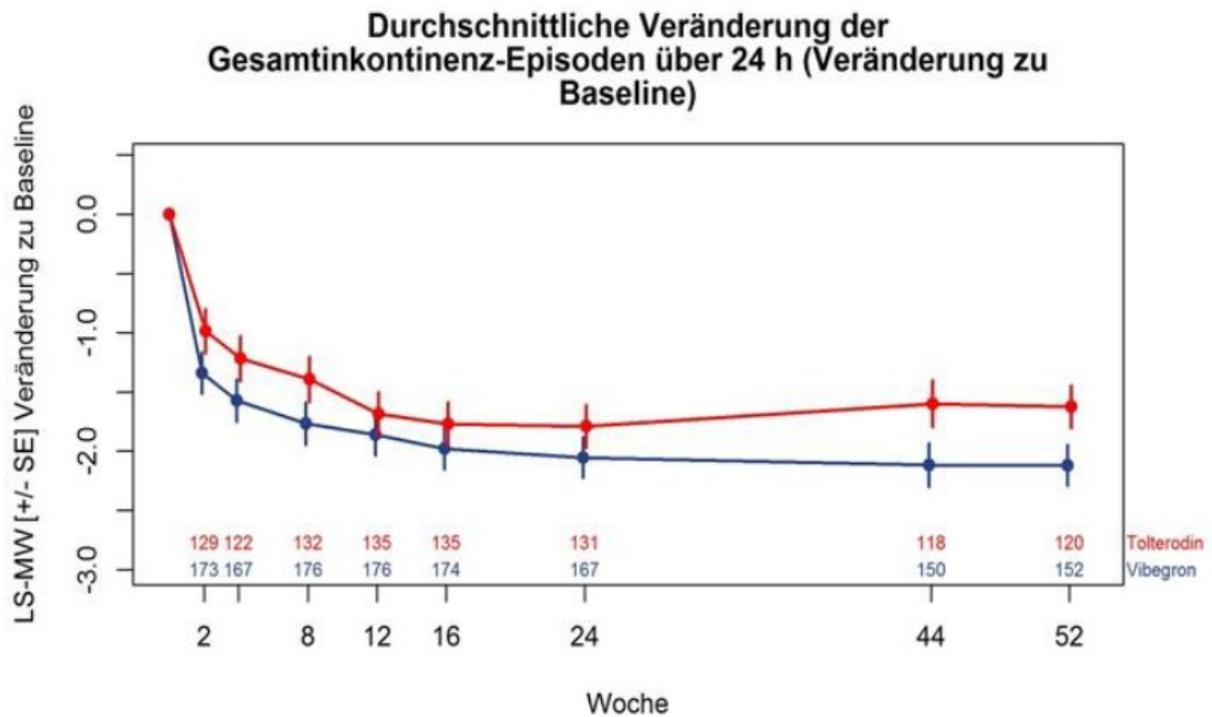


Abbildung 3: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Inkontinenz-Episoden über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation

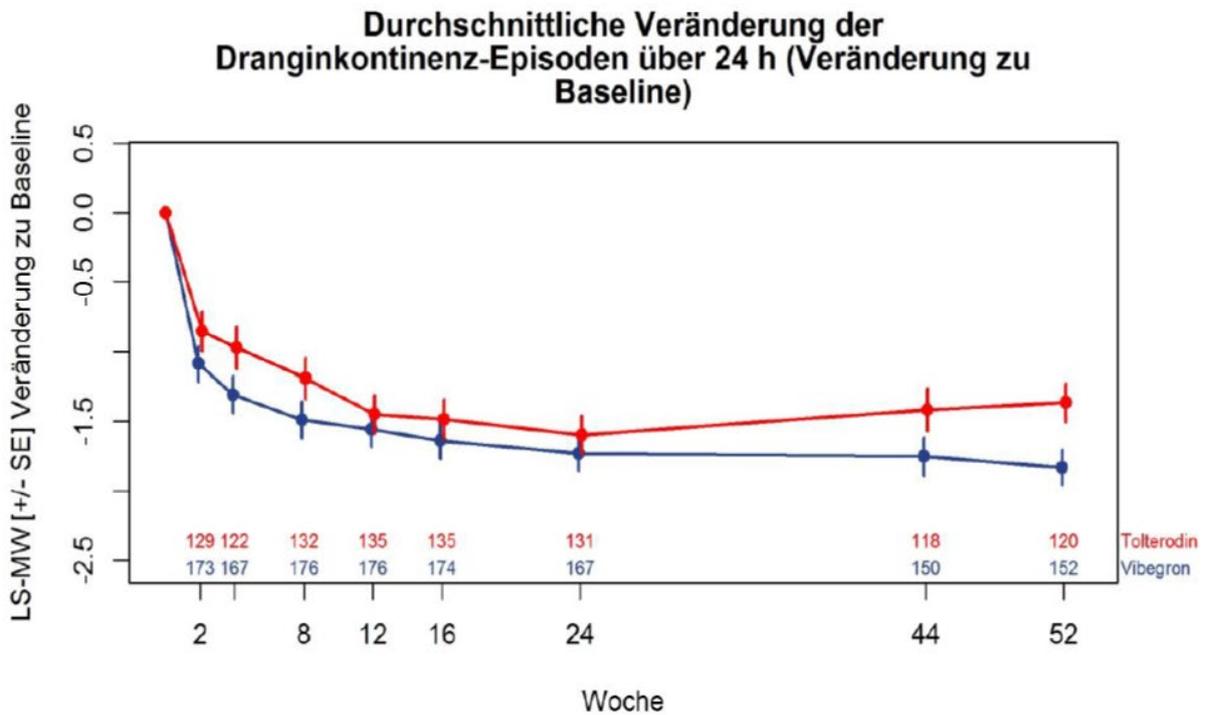


Abbildung 4: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation

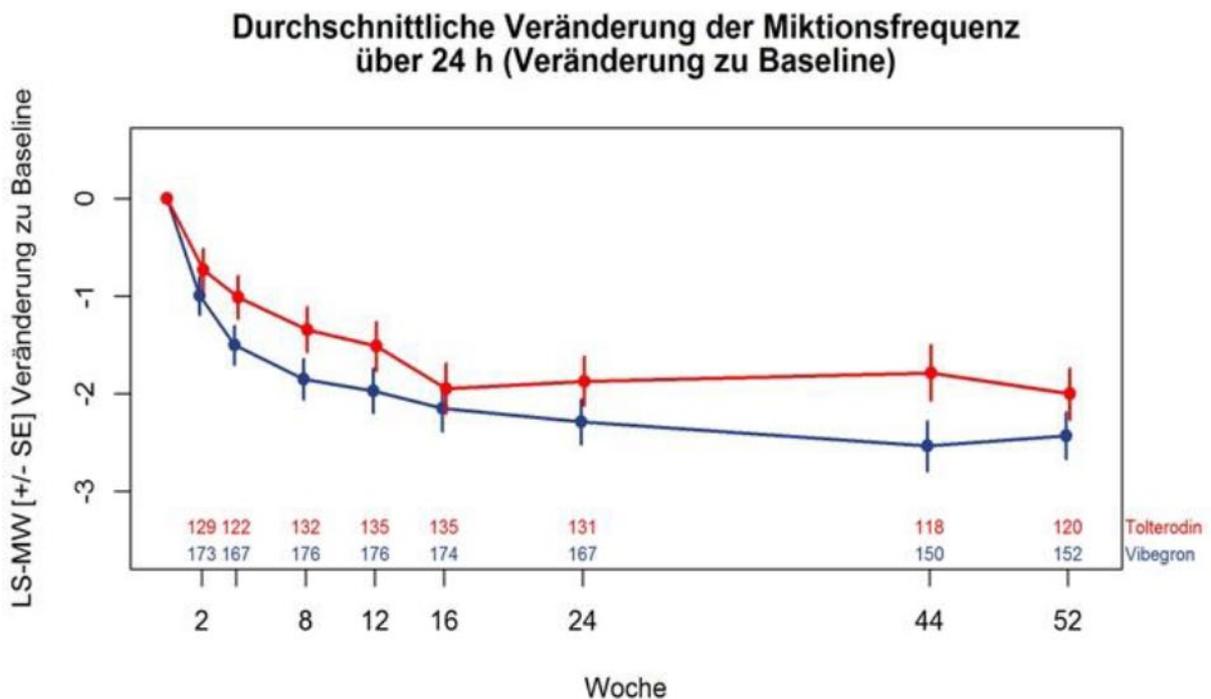


Abbildung 5: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Miktionshäufigkeit über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation

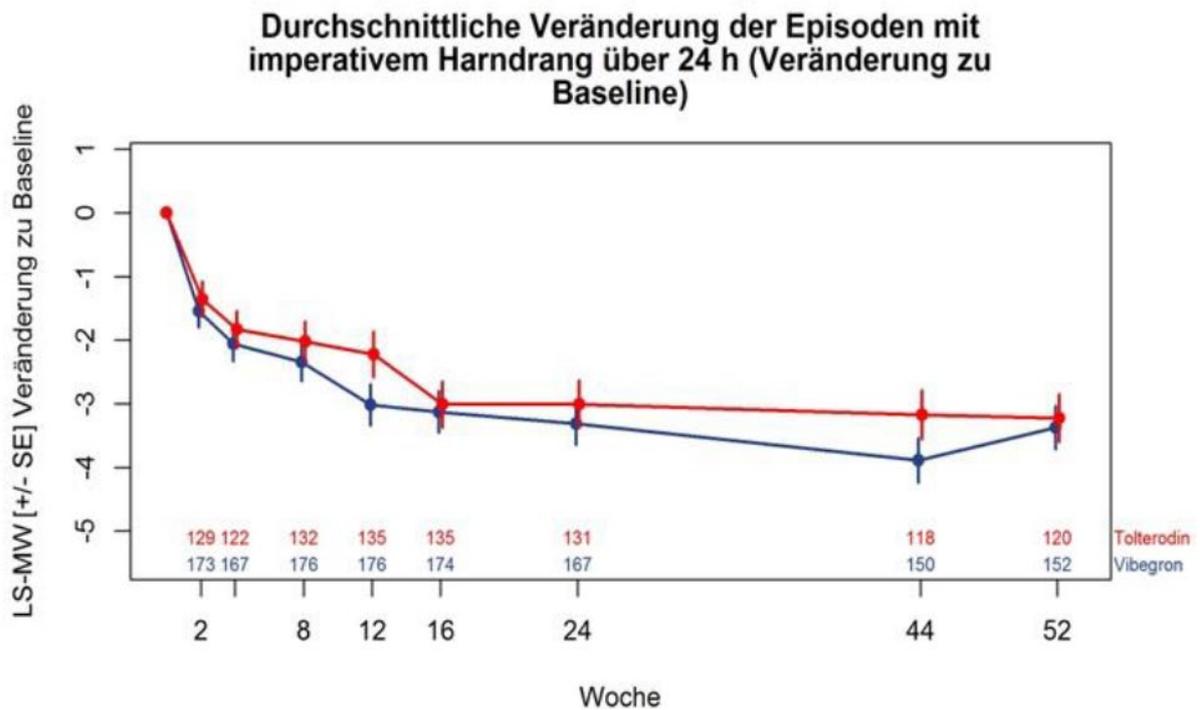


Abbildung 6: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation

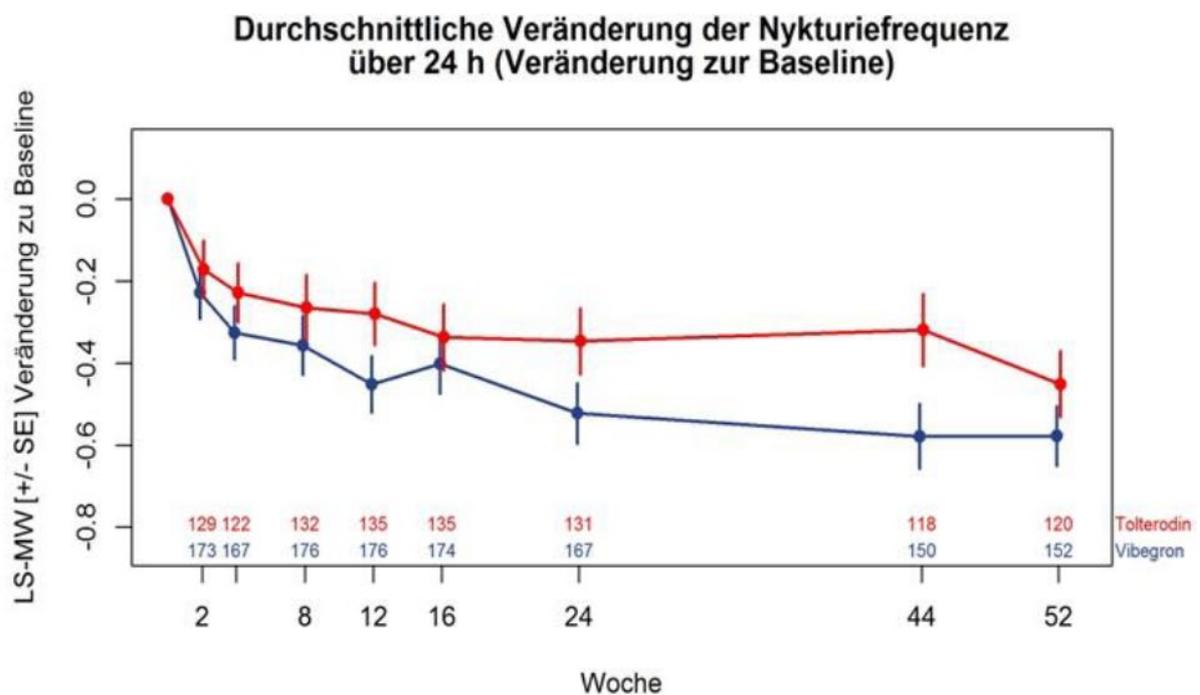


Abbildung 7: Verlaufskurven zum Endpunkt durchschnittliche Veränderung der Nykturie-Episoden über 24 h, Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004, relevante Teilpopulation

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie (Zeitraum)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vibegron N = 181	Tolterodin N = 141
SOC^b		
PT^b		
RVT-901-3003 / RVT-901-3004 (52 Wochen)		
Gesamtrate UEs	119 (65,8)	86 (61,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (21,6)	25 (17,7)
Diarrhoe	12 (6,6)	4 (2,8)
Mundtrockenheit	3 (1,7)	10 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (21,0)	32 (22,7)
Nasopharyngitis	10 (5,5)	8 (5,7)
Harnwegsinfektion	10 (5,5)	13 (9,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (6,6)	9 (6,4)
Untersuchungen	14 (7,7)	11 (7,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (6,6)	6 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (8,8)	9 (6,4)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (12,2)	8 (5,7)
Kopfschmerz	13 (7,2)	5 (3,5)
Gefaßerkrankungen	16 (8,8)	17 (12,1)
Hypertonie	16 (8,8)	17 (12,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie (Zeitraum)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vibegron N = 181	Tolterodin N = 141
RVT-901-3003 / RVT-901-3004 (52 Wochen)		
Gesamtrate SUEs^b	4 (2,2)	4 (2,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie (Zeitraum)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vibegron N = 181	Tolterodin N = 141
RVT-901-3003 / RVT-901-3004 (52 Wochen)		
Gesamtrate schwere UEs^c	4 (2,2)	5 (3,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens; oder lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institute; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vibegron vs. Tolterodin

Studie (Zeitraum) SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vibegron N = 181	Tolterodin N = 141
RVT-901-3004 (52 Wochen)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	3 (1,7)	4 (2,8)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,7)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Trockenes Auge	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6)	0 (0)
Obstipation	1 (0,6)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,6)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,6)	0 (0)
Blutharnstoff erhöht	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	0 (0)
Amnesie	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (1,4)
chronische Nierenerkrankung	0 (0)	1 (0,7)
Haematurie	0 (0)	1 (0,7)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (15 ml/min < GFR < 90 ml/min und nicht dialysepflichtig) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min mit oder ohne Hämodialyse) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vibegron bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit oder ohne Nahrung. Mit einem Glas Wasser schlucken. Obgema 75 mg Filmtabletten können auch zerkleinert, mit einem Esslöffel (ungefähr 15 ml) weicher Nahrung (z. B. Apfelmus) gemischt und unverzüglich mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Obstruktion am Blasenausgang und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer ÜAB einnehmen

Bei Patienten, die Vibegron einnahmen, wurde von Harnverhalt berichtet. Das Risiko für Harnverhalt kann bei folgenden Patienten erhöht sein:

- Mit Blasenausgangsobstruktion
- Patienten mit Komedikation von Muskarinantagonisten

Vor und während der Behandlung mit Vibegron ist auf Anzeichen und Symptome für einen Harnverhalt zu achten. Vibegron sollte bei Patienten, die Harnverhalt entwickeln, abgesetzt werden. Sonstige Bestandteile Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vibegron ist ein Substrat für das Cytochrom P450 (CYP) 3A4, mehrere UGT-Enzyme und den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp).

Arzneimittel, die die Exposition von Vibegron beeinflussen

CYP3A4/P-gp Inhibitoren

Die Vibegron-Exposition (AUC) war bei gesunden Probanden in Gegenwart des starken CYP3A/P-gp-Inhibitors Ketoconazol um den Faktor 2,1 und in Gegenwart des mäßigen CYP3A/P-gp-Inhibitors Diltiazem um den Faktor 1,6 erhöht. Bei Kombination von Vibegron mit starken und mäßigen CYP3A und/oder P-gp-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4/P-gp Induktoren

Die AUC von Vibegron war bei wiederholter Gabe von Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A/P-gp, an gesunde Probanden nicht verändert, während die C_{max} von Vibegron um 86 % erhöht war. Bei Anwendung von Vibegron mit CYP3A oder P-gp-Induktoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Einfluss von Vibegron auf andere Arzneimittel

Eine Einzeldosis von 100 mg Vibegron erhöhte die C_{max} und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 21 % bzw. 11 % bei gesunden Probanden. Die Digoxin-Serumkonzentrationen sollten überwacht und zur Doseinstellung von Digoxin bis zur gewünschten klinischen Wirkung verwendet werden. Bei der Kombination mit empfindlichen P-gp-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie z. B. Dabigatranetexilat, Apixaban oder Rivaroxaban sollten mögliche Wechselwirkungen mit P-gp durch Vibegron berücksichtigt werden. Vibegron ist ein Inhibitor von OCT1 in vitro. Diese Wechselwirkung wurde nicht in vivo untersucht, und die klinische Relevanz ist derzeit unbekannt

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Vibegron und Metoprolol, einem repräsentativen Betablocker, oder Amlodipin, einem repräsentativen Vasodilatator, führte im Vergleich zu Metoprolol allein oder Amlodipin allein nicht zu klinisch bedeutsamen Ab- oder Zunahmen des systolischen Blutdrucks. Kinder und Jugendliche Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Vibegron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Vibegron während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Bei geplanter oder diagnostizierter Schwangerschaft sollte die Behandlung mit Vibegron abgebrochen und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obgema hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.14	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.20
II 4 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICS	International Continence Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ÜAB	überaktive Blase

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der überaktiven Blase (ÜAB) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Vibegron [1]. Demnach wird Vibegron angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).

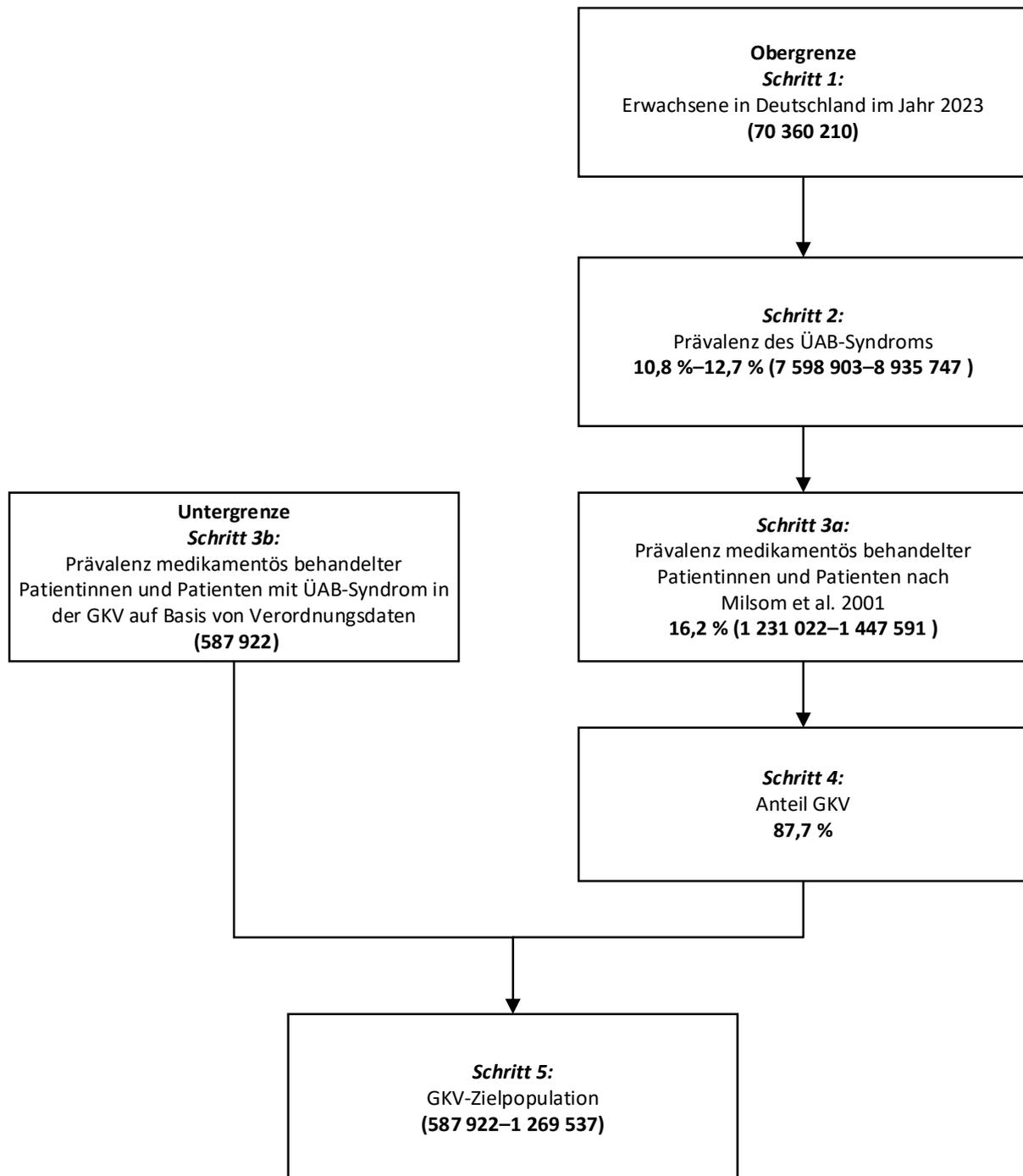
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in langfristig wirksamen und verträglichen Medikamenten, um Therapieabbrüche zu vermeiden. Der pU sieht zudem den Bedarf bei sicheren Medikamenten für geriatrische Patientinnen und Patienten, die häufiger vom ÜAB-Syndrom betroffen seien und gleichzeitig häufiger polymedikamentös behandelt würden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ÜAB: überaktive Blase

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Erwachsene in Deutschland im Jahr 2023

Der pU zieht eine Quelle des Statistischen Bundesamts [2] heran, der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung basierend auf dem Zensus aus dem Jahr 2011 für Deutschland zu

entnehmen sind. Daraufhin legt er eine Anzahl von 70 360 210 Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2023 zugrunde.

Schritt 2: Prävalenz des ÜAB-Syndroms bei Erwachsenen

Für die Schätzung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom zieht der pU die EPIC-Studie [3,4] und eine Publikation von Temml et. al 2005 [5] heran.

Der pU gewinnt Angaben zur unteren Grenze der Prävalenz des ÜAB-Syndroms aus der Publikation von Temml et al. 2005. Für diese Studie wurden 2418 Personen aus dem Raum Wien im Alter von 20 bis 91 Jahren, die an einer freiwilligen Gesundheitsuntersuchung teilnahmen, befragt. Dabei wurden unter anderem Häufigkeiten zu imperativem Harndrang, Miktionsfrequenz, Nykturie und Dranginkontinenz erhoben. Die Einstufung als ÜAB-Syndrom erfolgte in Anlehnung an die im Jahr 2002 geltende Definition der International Continence Society (ICS): imperativer Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz üblicherweise begleitet von erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie [6]. Ein Symptom allein war nicht ausreichend für die Klassifikation als ÜAB-Syndrom. Zudem wurden 66 Patientinnen und Patienten mit anderen offensichtlichen Erkrankungen oder Infektionen des Urogenitalbereichs für die Bestimmung der Prävalenz ausgeschlossen. Es wurde eine Prävalenz von 10,8 % für das ÜAB-Syndrom ermittelt. Der pU multipliziert diese Punktschätzung mit der Anzahl erwachsener Personen in Deutschland, die er der Bevölkerungsfortschreibung entnimmt (siehe Schritt 1). Er gibt somit für diesen Schritt eine untere Grenze von 7 598 903 Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom an.

Für die Schätzung der oberen Grenze zieht der pU die multinationale EPIC-Studie [4] heran, die neben Kanada, Italien, Schweden und Großbritannien auch Personen in Deutschland einbezog. Für diese Studie wurde im Jahr 2005 eine Stichprobe von erwachsenen Männern und Frauen mittels computergestützten Telefoninterviews nach Symptomen des ÜAB-Syndroms befragt. Das ÜAB-Syndrom wurde entsprechend der im Jahr 2002 gültigen ICS-Kriterien definiert [6]. Einem separaten Abstract mit Ergebnissen zu der deutschen Stichprobe (4244 Personen) in dieser Studie ist eine Prävalenz von 12,7 % [3] zu entnehmen. Der pU multipliziert diese Punktschätzung mit der Anzahl erwachsener Personen in Deutschland aus Schritt 1. Der pU gibt somit eine obere Grenze von 8 935 747 Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom für diesen Schritt an.

Schritt 3: Prävalenz medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, sich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine medikamentöse Behandlung erhalten, anzunähern. Für die Schätzung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom, die medikamentös behandelt werden, zieht der pU eine Publikation von Milsom et al. 2001 [7] sowie zusätzlich Angaben, die auf dem GKV-Arzneimittelindex basieren, heran [8].

Schritt 3a: Prävalenz medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten nach Milsom et al. 2001

In der von Milsom et al. 2001 beschriebenen multinationalen Studie [7] (Studienorte: Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden und Großbritannien) wurde eine Stichprobe Erwachsener ab 40 Jahren mittels Telefoninterview (bzw. Direktinterview) unter anderem nach Symptomen einer überaktiven Blase (imperativer Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz inklusive in der Nacht und Dranginkontinenz) in den letzten 12 Monaten befragt. Anschließend wurden zusätzliche Fragen denjenigen Personen gestellt, die Symptome einer überaktiven Blase angaben und unter 75 Jahre alt waren. Der aus dieser Population ermittelte Anteil medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten beträgt 16,2 %. Diese Schätzung multipliziert der pU mit der aus Schritt 2 ermittelten Patientenzahl. Somit ergibt sich eine Spanne von 1 231 022 bis 1 447 591 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3b: Prävalenz medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten in der GKV auf Basis von Verordnungsdaten

Der pU zieht eine Datenbank mit ambulanten Verordnungsdaten von Arzneimitteln in der GKV heran, die vom Wissenschaftlichen Institut der AOK zur Verfügung gestellt wird [8]. Dabei berücksichtigt er Angaben zu den definierten Tagesdosen (DDD) der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Darifenacin, Desfesoterodin, Fesoterodin, Mirabegron, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin sowie Trosipiumchlorid [8]. Die Summe im Jahr 2023 von 214 591 400 verordneten DDD dividiert der pU durch 365 Tage. Das Ergebnis in Höhe von 587 922 setzt der pU gleich mit der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit ÜAB, die im Jahr 2023 medikamentös behandelt wurden.

Da die Anzahl aus Schritt 3b deutlich niedriger ist als die Anzahl der unteren Grenze aus Schritt 3a, berücksichtigt der pU für eine Spanne die Anzahl aus Schritt 3b und den oberen Wert aus Schritt 3a (Minimum: 587 922 und Maximum: 1 447 591 Patientinnen und Patienten). Die minimale Anzahl ist bereits auf Patientinnen und Patienten in der GKV eingeschränkt. Daher berücksichtigt der pU im nächsten Schritt 4 nur für die maximale Anzahl einen GKV-Anteil.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,7 % [2] ermittelt der pU für die obere Grenze eine Anzahl von 1 269 537 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Somit stellt der pU eine Spanne von 587 922 bis 1 269 537 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt ausschließlich die medikamentös behandelten Patientinnen und Patienten. Für die medikamentös behandelte Patientenpopulation ist seine Angabe zur Untergrenze tendenziell eine Unterschätzung und seine Angabe zur Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass weitere Patientinnen und Patienten für die zu bewertende Therapie infrage kommen, die zurzeit nicht behandelt werden, aber behandlungsbedürftig sind. Deren Größenordnung ist jedoch nicht abschätzbar. Die maßgeblichen Gründe für die Einschätzung der Angaben zu medikamentös behandelten Personen werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 2: Prävalenz des ÜAB-Syndroms bei Erwachsenen

Die vom pU herangezogenen Daten zur Schätzung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms sind deutlich älter als 5 Jahre [4,5]. Dies führt zu Unsicherheit in diesem Schritt in unbekannter Größenordnung, da keine aktuellen Angaben vorliegen. Zudem ist am Beispiel Temml et al. 2005 [5] bei einem Vergleich der Altersstruktur der Studienteilnehmer mit der entsprechenden Bevölkerungsfortschreibung [9] für das Jahr 2023 festzustellen, dass die Studienteilnehmer um ca. 10 Prozentpunkten in der Altersgruppe der 20- bis 39-Jährige sowie um ca. 15 Prozentpunkten in der Altersgruppe der 60- bis über 70-Jährige unterrepräsentiert sind. Dafür sind um ca. 25 Prozentpunkte mehr Personen im mittleren Alter (40- bis 59-Jährige) in der Stichprobe enthalten. Dies trägt ebenfalls zur Unsicherheit bei, da Symptome der ÜAB im Alter zunehmen [3,4,7].

Zu Schritt 3: Prävalenz medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten

Der pU wählt zur Annäherung an die Zielpopulation ein Vorgehen, das die Anzahl der Patientinnen und Patienten schätzt, welche sich in medikamentöser Behandlung befinden. Dadurch vernachlässigt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Behandlung infrage kommt und die diese nicht in Anspruch nehmen. Der pU selbst zieht unter anderem die Leitlinie „Harninkontinenz der Frau“ [10] heran, um auf hohe Abbruchraten bei der medikamentösen Behandlung des ÜAB-Syndroms hinzuweisen. Dort wird in einem eigenen Kapitel zur „Akzeptanz von Antimuskarinika“ mit Verweis auf einige Publikationen von Abbruchraten von bis zu 88 % innerhalb eines Jahres berichtet [10]. Als Hauptursachen dafür werden mangelhafte Wirkungen, Medikamentenwechsel, Bewältigung der Krankheit ohne Medikation und Nebenwirkungen genannt. Der pU führt zudem eine retrospektive Analyse von Diagnose- und Verschreibungsdaten aus den Jahren 2005 bis 2010 von Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom aus den USA von Chancellor et al. 2013 [11,12] an, die pro Patientin oder Patient 24 Monate nach Erstverschreibung eines Anticholinergikums beobachtete. Ein Anteil von 51,3 % brach die Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums ab und nahm keine neue Therapie mit Anticholinergika auf. Dies

deutet darauf hin, dass ein erheblicher Anteil therapiebedürftiger Patientinnen und Patienten keine medikamentöse Behandlung in Anspruch nimmt.

Zu Schritt 3a: Prävalenz medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten nach Milsom et al. 2001

Die ÜAB in der von Milsom et al. [7] untersuchten Population beruht auf einer breiteren Definition der Erkrankung. Sie umfasst nämlich auch Patientinnen und Patienten mit einem singulären Symptom (imperativer Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz inklusive in der Nacht und Dranginkontinenz). Zudem ist der Anteilswert aus einer Population mit ÜAB im Alter von 40 bis 75 Jahren gewonnen, wobei die Zielpopulation Erwachsene jeglichen Alters umfasst. Die Übertragbarkeit des vom pU gewonnen Anteilswertes (16,2 %) auf die Patientenpopulation aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom) ist mit Unsicherheit verbunden [3,4,7].

Wie oben bereits beschrieben, ist auch aus dieser Publikation ersichtlich, dass weitere Befragte für eine medikamentöse Behandlung infrage kämen, aber aus anderen Gründen (keine Arztkonsultation erfolgt, Zweifel an der Wirksamkeit bzw. Unkenntnis über die Möglichkeit medikamentöser Therapien) nicht medikamentös behandelt wurden (siehe Abbildung 2 aus [7]).

Zu Schritt 3b: Prävalenz medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten in der GKV auf Basis von Verordnungsdaten

Die DDD basiert auf der Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels, die typischerweise für die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird. Die patientenindividuelle tägliche Verbrauchsmenge kann von der DDD abweichen. In den Fachinformationen von Darifenacin, Desfesoterodin, Fesoterodin, Propiverin, Solifenacin und Trospiumchlorid [13-26] sind für das ÜAB-Syndrom neben einer Dosis, die der DDD entspricht, größtenteils mögliche höhere Dosierungen angegeben. Des Weiteren geht der pU durch die Division der verordneten Tagesdosen durch 365 Tage implizit davon aus, dass jede Patientin bzw. jeder Patient Medikamente für das gesamte Jahr verschrieben bekam. Dies widerspricht eigenen Angaben des pU zur Therapieadhärenz und durchschnittlichen Einnahmedauer (siehe Ausführung unter II 1.3.2 Bewertung Schritt 3). Daraus resultiert eine Unterschätzung.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für das zu betrachtende Anwendungsgebiet des ÜAB-Syndrom liegt ein vergleichbares Verfahren zu Mirabegron vor [27]. Im vorliegenden Dossier zu Vibegron und im Verfahren zu Mirabegron wurde die Prävalenzschätzung aus der EPIC-Studie [3,4] herangezogen. Im vergangenen Verfahren zu Mirabegron wurde auf eine Einschränkung der GKV-Zielpopulation auf medikamentös behandelte Patientinnen und Patienten verzichtet. Damals wurde die Angabe des pU von 7 421 997 als unsicher, wahrscheinlich als eine Überschätzung der

Zielpopulation bewertet [27]. Als Grund wurde angeführt, dass die Behandlungsbedürftigkeit der ermittelten Patientinnen und Patienten nicht ausreichend dargestellt war. Zur Verdeutlichung wurden die Studie von Milsom et. al. 2001 [7] sowie der Arzneimittelverordnungsreport als Hinweise darauf angeführt, dass nur ein geringer Teil der Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom medikamentös behandelt wird. Der pU berücksichtigt nun ausschließlich die medikamentös behandelten Patientinnen und Patienten und ermittelt somit eine erheblich niedrigere Patientenanzahl in der GKV für das Anwendungsgebiet (587 922 bis 1 269 537). Es ist davon auszugehen, dass weitere Patientinnen und Patienten für die zu bewertende Therapie infrage kommen, die zurzeit nicht behandelt werden, aber behandlungsbedürftig sind. Deren Größenordnung ist auf Grundlage der vorliegenden Quellen jedoch nicht abschätzbar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach Alter unterteilt (Patientengruppe 18 bis < 65 Jahre und Patientengruppe \geq 65 Jahre). Zu Anteilen dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

Zur Annäherung werden die altersspezifischen Prävalenzen aus der deutschen Stichprobe der EPIC-Studie [3] mit den Anzahlen in den entsprechenden Altersgruppen der deutschen Bevölkerung basierend auf der Bevölkerungsfortschreibung [9] multipliziert. Es ergibt sich annäherungsweise ein Anteil der Patientinnen und Patienten von ca. 54 % im Alter von 18 bis < 65 Jahren und ein Anteil von ca. 46 % im Alter von \geq 65 Jahren. Diese Annäherung berücksichtigt lediglich die Prävalenz unabhängig von der Behandlungsbedürftigkeit der Symptome. Basierend auf den vorliegenden Quellen ist nicht abschätzbar, inwieweit sich der Anteil mit einer Indikation zur symptomatischen Therapie altersspezifisch unterscheidet. Die unter II 1.3.2 genannten Einschränkungen zur Schätzung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms gelten auch für die Annäherung an die altersspezifischen Patientenanteile.

In der vom pU vorgelegten Studie RVT-901-3004 zeigt sich eine vergleichbare Altersverteilung von ca. 52 % (< 65 Jahre) und ca. 48 % (\geq 65 Jahre), siehe Modul 4 A Tabelle 4-12.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren zunimmt. Zur Schätzung legt er die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante: G2L2W2, moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [28] für Erwachsene für die Jahre 2025 bis 2029 zugrunde. Anschließend überträgt er die Prävalenzschätzungen für das ÜAB-Syndrom aus Schritt 2 und für eine Obergrenze den Anteil medikamentös behandelter

Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a. Für eine Untergrenze bestimmt er die medikamentös behandelten Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom für die Jahre 2025 bis 2029 über die Extrapolation der Anzahl der Verordnungen in den Jahren 2019 bis 2023 in der GKV, siehe Schritt 3b [29]. Nach Übertragung eines GKV-Anteils für die Obergrenze geht er im Jahr 2025 von 614 955 bis 1 270 969 und im Jahr 2029 von 669 627 bis 1 286 814 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Vibegron	Erwachsene mit überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom); symptomatische Therapie, davon:	587 922–1 269 537	<p>Die vom pU angegebene Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist tendenziell unterschätzt und die Obergrenze unsicher. Dies resultiert u. a aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlenden aktuellen Daten zur Prävalenz des ÜAB-Syndroms sowie ▪ Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Therapie über die definierten Tagesdosen bzw. mit abweichender Definition des ÜAB-Syndroms. <p>Der pU berücksichtigt ausschließlich die medikamentös behandelten Patientinnen und Patienten. Es ist davon auszugehen, dass weitere Patientinnen und Patienten für die zu bewertende Therapie infrage kommen, die zurzeit nicht behandelt werden, aber behandlungsbedürftig sind. Deren Größenordnung ist jedoch nicht abschätzbar.</p>
	Patientinnen und Patienten < 65 Jahre	k. A.	<p>Zu den Anteilen der Patientengruppen macht der pU keine Angaben. Auf Grundlage der EPIC-Studie [3] in Verbindung mit der Bevölkerungsfortschreibung [9] bzw. der vom pU vorgelegten Studie RVT-901-3004 lassen sich annäherungsweise Anteile von ca.46 % bzw. 48 % für die Patientengruppe im Alter von ≥ 65 Jahren ermitteln (siehe Abschnitt II 1.3.3).</p>
	Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre	k. A.	
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ÜAB: überaktive Blase</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels [1] und der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [13-16,19-26,30] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,13-16,19-26,30].

Für die Wirkstoffe Darifenacin, Desfesoterodin, Fesoterodin, Propiverin, Solifenacin sowie Trospiumchlorid werden in den Fachinformationen verschiedene Dosierungen angegeben, die der pU jeweils anhand einer Spanne berücksichtigt. Dabei ist auf Folgendes hinzuweisen:

Für den Wirkstoff Propiverin wird eine Tagesdosis von 30 mg empfohlen [13,21]. Eine Steigerung auf eine Tagesdosis von 45 mg ist möglich [13,20]. Einige Patientinnen und Patienten können bereits auf eine Dosis von 15 mg täglich ansprechen [13]. Der pU ermittelt den Verbrauch für eine Tagesdosis von 30 mg und 45 mg.

Für den Wirkstoff Trospiumchlorid wird eine Tagesdosis von 40 mg [14] bzw. 45 mg [15,16,22] empfohlen. Nach Abwägung von individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Tagesdosis auf 30 mg gesenkt werden [15,22]. Der pU ermittelt den Verbrauch für eine Tagesdosis von 30 mg und 45 mg. Die Fachinformation eines Präparates empfiehlt eine Dosis von 60 mg Trospiumchlorid (Retardkapseln zu je 60 mg) [17]. Dies berücksichtigt der pU nicht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vibegron geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder. Der pU berücksichtigt sowohl den Apotheken- als auch den Hersteller-rabatt. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU jeweils den Festbetrag gemäß dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 zugrunde und zieht ausschließlich den Apothekenrabatt ab. Für die Wirkstoffe Desfesoterodin und Mirabegron und die vom pU zugrunde gelegten Präparate für Propiverin (Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit je 30 mg bzw. 40 mg Wirkstoff) ist dieses Vorgehen aufgrund des jeweiligen Solitärstatus nachvollziehbar. Für die übrigen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen für die vom pU zugrunde gelegten Wirkstärken jeweils Präparate verschiedener Anbieter zur Verfügung, sodass zusätzlich der Herstellerrabatt auf Basis des jeweiligen Festbetrags abzuziehen ist. Dies berücksichtigt der pU jedoch nicht.

Zudem wird auf Folgendes hingewiesen:

Für Propiverin stehen Tabletten mit 15 mg Wirkstoff zur Verfügung, welche für die Erreichung der vom pU zugrunde gelegten Tageszieldosis (30 mg und 45 mg) mehrmals am Tag verabreicht werden [13]. Diese Tabletten führen zu höheren Jahrestherapiekosten als die vom pU berücksichtigten Präparate (Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit je 30 mg bzw. 45 mg Wirkstoff).

Für Tolterodin stehen Tabletten mit 1 mg und 2 mg Wirkstoff zur Verfügung, welche für die Erreichung der vom pU zugrunde gelegten Tageszieldosis (4 mg) mehrmals am Tag verabreicht werden [18]. Diese Tabletten führen zu höheren Jahrestherapiekosten als die vom pU berücksichtigten Präparate (Retardkapseln mit je 4 mg).

Für den Wirkstoff Trospiumchlorid stehen Tabletten mit verschiedenen Wirkstärken zur Verfügung wie (unter anderem 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg). Die vom pU zugrunde gelegte Tagesdosis 30 mg und 45 mg wird laut Fachinformation über den Tag verteilt verabreicht [14-16,22]. Der pU legt Tabletten mit je 45 mg Trospiumchlorid zugrunde, die für die jeweilige Einzeldosis laut Fachinformation geteilt werden [22]. Die Tabletten mit anderen Wirkstärken (teils ebenfalls eine Teilung für die Einzeldosis erforderlich) führen zu höheren Jahrestherapiekosten als das vom pU berücksichtigte Präparat.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind [1,13-16,19-26,30].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt zunächst die Kosten für je 1 Tablette / Kapsel und rundet diese auf 2 Nachkommastellen. Anschließend erfolgt damit die Hochrechnung auf die Jahrestherapiekosten. Der Verzicht auf die Rundung der Kosten pro Tablette / Kapsel führt zu leicht abweichenden Jahrestherapiekosten.

Der pU ermittelt für Vibegron Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 605,90 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.5. Die Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten. Sie sind für die Wirkstoffe Desfesoterodin, Mirabegron und für den vom pU zugrunde gelegten Verbrauch von Propiverin plausibel. Für Darifenacin, Fesoterodin, Solifenacin, Tolterodin und für den vom pU zugrunde gelegten Verbrauch von Trosipiumchlorid sind die Jahrestherapiekosten überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wird. Wird für Trosipiumchlorid eine Tagesdosis von 40 mg bzw. 60 mg zugrunde gelegt (pU: 30 mg und 45 mg), entstehen höhere Jahrestherapiekosten als die vom pU ermittelte Obergrenze.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Vibegron	Erwachsene mit überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom); symptomatische Therapie	605,90	0	0	605,90	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Darifenacin	Erwachsene mit überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom); symptomatische Therapie	208,05–251,85	0	0	208,05–251,85	Die Angaben sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wird.
Desfesoterodin		200,75–244,55	0	0	200,75–244,55	Die Angaben sind plausibel.
Fesoterodin		204,40–244,55	0	0	204,40–244,55	Die Angaben sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wird.
Mirabegron		226,30	0	0	226,30	Die Angaben sind plausibel.
Propiverin		219,00–244,55	0	0	219,00–244,55	Die Angaben sind (für eine Tagesdosis von 30 mg bzw. 45 mg) plausibel.
Solifenacin		211,70–255,50	0	0	211,70–255,50	Die Angaben sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wird.
Tolterodin		219,00	0	0	219,00	
Trospiumchlorid		143,57–215,35	0	0	143,57–215,35	Die Angaben sind (für eine Tagesdosis von 30 mg bzw. 45 mg) überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wird. Bei einer Tagesdosis von 40 mg bzw. 60 mg (pU: 30 mg und 45 mg), entstehen höhere Jahrestherapiekosten als die vom pU ermittelte Obergrenze.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ÜAB: überaktive Blase						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass angesichts mehrerer bereits auf dem Markt befindlicher urologischer Spasmolytika die Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche mit Vibegron behandelt werden, unterhalb der Patientenzahl der Zielpopulation liegen wird. Er diskutiert zudem Kontraindikationen von Vibegron gemäß Fachinformation [1], Therapieabbruchraten und Patientenpräferenzen.

Der pU geht davon aus, dass Vibegron im ambulanten Versorgungsbereich eingesetzt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Pierre Fabre Pharma. Obgemsa [online]. 2025 [Zugriff: 27.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) - Statistisches Bundesamt [online]. 2023 [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
3. Programm des 17. Arbeitstreffens des Forum Urodynamicum e. V [online]. 2006 [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://www.forum-urodynamicum.de/asset/pdf/Programm-06.pdf>.
4. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S 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): 1306-1314; discussion 1314-1305. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.09.019>.
5. Temml C, Heidler S, Ponholzer A et al. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. Eur Urol 2005; 48(4): 622-627. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.026>.
6. Abrams P, Cardozo L, Fall M 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): 167-178. <https://doi.org/10.1002/nau.10052>.
7. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87(9): 760-766. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x>.
8. Wissenschaftliches Institut der AOK. PharMaAnalyst [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2025]. URL: <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?jsessionid=84520721EE03560CAE89A383DA076DF9?0>.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005>.

10. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)/Gynécologie Suisse SGGG. Harninkontinenz der Frau AWMF-Registernummer 015-091 Leitlinienklasse S2k Stand Dezember 2021 Version 1.0 [online]. 2022 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf.
11. Chancellor MB, Migliaccio-Walle K, Bramley TJ et al. Long-term patterns of use and treatment failure with anticholinergic agents for overactive bladder. Clin Ther 2013; 35(11): 1744-1751. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.08.017>.
12. Song YS, Lee HY, Park JJ et al. Persistence and Adherence of Anticholinergics and Beta-3 Agonist for the Treatment of Overactive Bladder: Systematic Review and Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. J Urol 2021; 205(6): 1595-1604. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001440>.
13. Apogepha. Mictonorm FT [online]. 05.2021 [Zugriff: 17.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Viatris. Spasmolyt 10 mg/20 mg [online]. 11.2022 [Zugriff: 17.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Viatris. Spasmolyt 15 mg Filmtabletten [online]. [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Viatris. Spasmolyt 30 mg Teilbare Filmtabletten [online]. 01.2023 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Viatris. Urivesc 60 mg Retardkapseln [online]. 08.2022 [Zugriff: 17.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Viatris. Detrusitol 1 mg/ 2 mg Filmtabletten [online]. 05.2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Pfizer. Toviaz [online]. 2023 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011176/toviaz-r>.
20. Apogepha. Mictonorm Uno 45 mg [online]. 2017 [Zugriff: 06.02.2025]. URL: <https://www.apogepha.de/fileadmin/apogepha/fachinformation/fachinformation-mictonormuno45mg.pdf>.
21. Apogepha. Mictonorm Uno 30 mg [online]. 2020 [Zugriff: 06.02.2025]. URL: <https://fachinfo.de/fi/pdf/010329/mictonorm-uno-r-30-mg-hartkapseln>.
22. Spasmex [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014933/spasmex-45-mg-filmtabletten>.

23. Aristo Pharma. Darifenacin Aristo [online]. 2022 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/darifenacinaristo75mg15mgretardtabletten.pdf>.
24. 1 A Pharma. Tolterodin [online]. 2022 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110551029.pdf.
25. 1 A Pharma. Solifenacin [online]. 2023 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110536569.pdf.
26. Ratiopharm. Tovedeso [online]. 2024 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Tovedeso%20Retardtabletten%20-%203.pdf?pzn=12447982>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirabegron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-19_mirabegron_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungspyramide - Altersstruktur Deutschlands von 1950 - 2070 [online]. 2024 [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html>.
29. Pierre F. Prävalenz des ÜAB-Syndroms in Deutschland. 2025.
30. Astellas Pharma. Betmiga [online]. 2024 [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021076/betmigatm-25-mg-50-mg-retardtabletten>.