

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Vibegron (Überaktive Blase)

Vom 21. August 2025

## Inhalt

|           |                                                                                                       |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>                                                            | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage.....                                                                                  | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....                                                                      | 3         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung .....                                                                      | 22        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....                                                                                | 22        |
| 5.        | Beschluss .....                                                                                       | 24        |
| 6.        | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....                                                               | 33        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren.....</b>                                                                       | <b>34</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....                                                                            | 34        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....                                                                          | 34        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                  | 34        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....                                                                                 | 34        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>                    | <b>35</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....                                                           | 36        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung .....                                                                  | 40        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....                                        | 41        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der<br>Offenlegungserklärung ..... | 41        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....                                             | 43        |

|      |                                                                                                                         |     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1  | Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH.....                                                                         | 43  |
| 5.2  | Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).....                                       | 92  |
| 5.3  | Stellungnahme von Prof. Ricarda Bauer .....                                                                             | 97  |
| 5.4  | Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Wiedemann .....                                                                     | 103 |
| 5.5  | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer ..... | 116 |
| 5.6  | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....                                            | 131 |
| 5.7  | Stellungnahme von Dr. med. Volker Moll.....                                                                             | 135 |
| 5.8  | Stellungnahme von Prof. Dr. med. Martin C. Michel .....                                                                 | 144 |
| 5.9  | Stellungnahme von Prof. Dr. med. Markus Hübner .....                                                                    | 152 |
| 5.10 | Stellungnahme von Dr. med. Fabian Queißert .....                                                                        | 160 |
| D.   | Anlagen .....                                                                                                           | 166 |
| 1.   | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....                                                                             | 166 |
| 2.   | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                        | 179 |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vibegron am 1. Oktober 2024 gewesen.

Nach Aufforderung des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Obgemsä in Deutschland ein Festbetragsdossier nach Anlage VI des 5. Kapitels der VerfO eingereicht. Nach Überprüfung der Rechtslage ist der G-BA jedoch zu dem Ergebnis gekommen, dass die Voraussetzungen für die Durchführung des vereinfachten Verfahrens nach § 35a Absatz 1 Satz 4 i.V.m. Absatz 4 SGB V für das

Arzneimittel Obgemsä vorliegend nicht gegeben sind. Mit Beschluss vom 22. November 2024 wurde die Aussetzung des Verfahrens bis spätestens zum 1. Mai 2025 beschlossen<sup>1</sup>.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Februar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>2</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Vibegron nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vibegron (Obgemsä) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.08.2025):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

#### Erwachsene mit überaktiver Blase

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vibegron:**

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

---

<sup>1</sup> Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Vibegron (überaktive Blase) – Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung. <https://www.g-ba.de/beschluesse/6910/>

<sup>2</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Vibegron sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Darifenacin, Desfesoterodin, Fesoterodin, Flavoxat, Mirabegron, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid zugelassen.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie) als Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA für den Wirkstoff Mirabegron vom 20. November 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Kontinenz Gesellschaft (DKG) vor.

In den Leitlinien und in den Ausführungen der Fachgesellschaften werden zur symptomatischen Therapie des ÜAB-Syndroms Empfehlungen für die Gabe von  $\beta$ 3-Adrenozeptor-Agonisten oder Anticholinergika ausgesprochen. Zudem wird auf physiotherapeutische Maßnahmen (Beckenbodentraining) verwiesen.

Aus der Gruppe der Antimuskarinika kommt der Wirkstoff Oxybutynin aufgrund des in den direkt vergleichenden Studien konsistent häufigeren Auftretens des unerwünschten Ereignisses Mundtrockenheit und der häufigeren Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage. In der vorliegenden Evidenz finden sich für Flavoxat keine expliziten Empfehlungen für Erwachsene mit überaktiver Blase, sodass der Wirkstoff Flavoxat als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenso nicht in Frage kommt.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Erwachsene mit überaktiver Blase die Wirkstoffe Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Vibegron bestimmt. 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.

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 hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vibegron wie folgt bewertet:

#### Erwachsene mit überaktiver Blase

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vibegron zur Behandlung von Erwachsenen mit überaktiver Blase zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 (Extensionsstudie der Studie RVT-901-3003) heran.

#### Studie RVT-901-3003 (3003)

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie 3003 untersuchte die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bzw. Placebo bei Erwachsenen mit diagnostizierter überaktiver Blase. Die Behandlungsphase betrug insgesamt 12 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten vor Studieneinschluss eine bestehende ärztliche Diagnose der überaktiven Blase (ÜAB; definiert als „ÜAB trocken“ oder „ÜAB nass“) vorwiesen. Die „ÜAB trocken“ war definiert als durchschnittlich  $\geq 8$  Miktionen, durchschnittlich  $\geq 3$  Episoden mit imperativem Harndrang und durchschnittlich  $< 1$  Dranginkontinenz-Episoden (jeweils pro Tag). Die „ÜAB nass“ war definiert als durchschnittlich  $\geq 8$  Miktionen und durchschnittlich  $\geq 1$  Dranginkontinenz-Episoden (jeweils 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. Eingeschlossen wurden zudem nur Personen, die eine  $\geq 80\%$  Compliance bei der Selbstverabreichung der Studienmedikation während der 2-wöchigen Placebo-Run-in-Phase zeigten. Ausschlussgründe waren folgende: vorheriger operativer Eingriff zur Behebung einer Belastungsinkontinenz, Beckenorganprolaps, Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie in den 6 Monaten vor dem Screening, Injektion von Botulinumtoxin in die Harnblasenmuskulatur in den 9 Monaten vor dem Screening, Blasentraining oder Elektrostimulation in den 28 Tagen vor dem Screening oder Planung, eine solche Behandlung während der Studie zu beginnen.

Die 1 518 Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn 5:5:4 auf die Studienarme randomisiert (Vibegron 75 mg, Placebo oder Tolterodin 4 mg). Nach einer 5-wöchigen Screeningphase, die eine 28-tägige Auswaschphase inkludierte, folgte eine 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase und eine 12-wöchige Behandlungsphase. Danach gingen die Personen entweder in eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase oder in die Extensionsstudie 3004 über.

Die Studie 3003 wurde im Zeitraum März 2018 bis Februar 2019 durchgeführt.

#### Extensionsstudie RVT-901-3004 (3004)

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie 3004 untersuchte die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin über 40 Wochen. Eingeschlossen wurden Personen, die die Studie 3003 abgeschlossen hatten und mindestens 80 % Compliance hinsichtlich der Studienmedikation und mindestens 4 vollständige Tagebuch-Tage im Miktionstagebuch zu Woche 12 aufwiesen. Die Studienteilnehmenden verblieben dabei in der Studie 3004 bei der jeweiligen Zuordnung der Studienmedikation aus der Studie 3003 (Vibegron bzw. Tolterodin). Patientinnen und Patienten, die in der Studie 3003 in den Placeboarm randomisiert worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm

randomisiert. Die Anzahl der Personen, die durchgängig über 52 Wochen Vibegron- bzw. Tolterodin erhielten, beträgt 182 bzw. 141 Patientinnen und Patienten.

Die Studie 3004 wurde im Zeitraum Juni 2018 bis Juli 2019 durchgeführt und fand ausschließlich in Studienzentren der USA statt.

## **Unsicherheiten der Studien 3003 und 3004**

### *Eingeschlossene Patientenpopulation in die Studie 3003*

In die Studie 3003 wurden Patientinnen und Patienten mit ÜAB eingeschlossen, die bestimmte Kriterien zu Häufigkeit von Episoden zum imperativen Harndrang, Dranginkontinenz sowie Miktionshäufigkeit erfüllen sollten (siehe Studienbeschreibung). In den aktuellen Leitlinien<sup>3,4,5</sup> ist die Diagnosestellung der ÜAB jedoch nicht an bestimmte Vorgaben zur Anzahl an Miktionen bzw. Episoden mit imperativem Harndrang oder Dranginkontinenz geknüpft. Vielmehr steht laut Leitlinien der Grad der Belastung durch die Miktionshäufigkeit für die Patientinnen und Patienten im Vordergrund.

Dessen unbenommen werden die Einschlusskriterien der Studie 3003 in Bezug auf die Miktionshäufigkeit als hinreichend für das Vorliegen einer ÜAB angesehen, da diese insgesamt die Definition der ÜAB gemäß Leitlinien ausreichend abbilden.

Darüber hinaus 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 Teilnahme der Studie 3003 ausgeschlossen. Diese Einschränkung entspricht jedoch nicht dem Versorgungsalltag und auch die S2k-Leitlinien<sup>1,2</sup> empfehlen für das vorliegende Patientenkollektiv diese nicht-medikamentösen Maßnahmen.

Aus den vorliegenden Informationen bleibt insgesamt unklar, inwieweit diese nicht-medikamentösen Maßnahmen für die Studienpopulation indiziert waren. Zudem können aus den Studienunterlagen keine konkreten Angaben zum Einsatz dieser Maßnahmen vor oder während der Studien 3003 und 3004 entnommen werden.

### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

In den Studien wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.

### *Übergang von Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004*

Für den Übergang der Patientinnen und Patienten von der Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004 ergeben sich folgende Unsicherheiten:

---

<sup>3</sup> Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2022): Harninkontinenz der Frau, AWMF-Registernummer 015-091, Leitlinienklasse S2k, Stand Dezember 2021, Version 1.0 [online]. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l\\_S2k\\_Harninkontinenz-der-Frau\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf)

<sup>4</sup> Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al. (2024): Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie, Version 7.1 (update 2024), S2k-Leitlinie [online]. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l\\_S2e\\_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie\\_2024-01\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf)

<sup>5</sup> International Continence Society (2025), Factsheet: Overactive Bladder [online]. <https://www.ics.org/public/factsheets/overactivebladder>



Etwa 10 % der 1 518 in die Studie 3003 eingeschlossenen Studienteilnehmenden haben die Studie vorzeitig abgebrochen und hatten keine Möglichkeit in die Extensionsstudie überzugehen. Aus den Studienunterlagen geht zwar hervor, dass die Studienabbrüche in der Studie 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). Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist keine Beurteilung möglich, ob die Gründe, die bei den Studienteilnehmenden zur Einwilligungsrücknahme geführt haben, zwischen den Studienarmen unterschiedlich waren. Auch wenn der Anteil der Personen mit einer solchen Rücknahme eher niedrig war (2,6 % im Vibegron-Arm, 3,0 % im Tolterodin-Arm, 3,9 % im Placebo-Arm), verbleibt damit eine Unsicherheit, ob eine ungleiche Verteilung der Abbruchgründe zwischen den Studienarmen vorliegt.

Zudem war geplant, dass von den Studienteilnehmenden, die die Studie 3003 abgeschlossen hatten, etwa 500 Personen in die Extensionsstudie 3004 übergehen sollten. In der Publikation Staskin et al., 2021<sup>6</sup> wurde berichtet, dass sich 506 von 587 Studienteilnehmenden (ca. 86 %), die als erste die Studie 3003 beendet hatten, für die Teilnahme an der Studie 3004 entschieden haben und auch die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Unter anderem durften die Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie nicht teilnehmen, wenn im vorherigen Studienverlauf neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren, die nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten. Die Vorgabe, dass die weitere Studienteilnahme von der Entscheidung der Patientinnen und Patienten und dem fehlenden Vorliegen eines Ausschlusskriteriums abhing, kann potenziell zu einer Beeinträchtigung der Strukturgleichheit führen, da diese Punkte zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sein können.

Für die verbleibenden 14 % der 587 Teilnehmenden der Studie 3003 liegen keine Informationen vor, aus welchen Gründen diese von der Teilnahme an der Extensionsstudie ausgeschlossen wurden (z. B. ob bei diesen Personen neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren) bzw. aus welchen Gründen sie sich gegen die Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden haben. Da diese fehlenden Gründe potenziell informativ sein können, bleibt folglich unklar, ob schlussendlich eine Beeinträchtigung der Strukturgleichheit der Studienarme vorliegt.

Insgesamt wird zwar davon ausgegangen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beim Übergang von der Studie 3003 zur Extensionsstudie 3004 nicht in einem Maße beeinträchtigt ist, dass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten, jedoch wird auf Basis dieser Unsicherheiten das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

### **Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation**

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die vorgelegte Teilpopulation relevant, die während der beiden Studien 3003 und 3004 – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurden. Diese Teilpopulation umfasst 182 Patientinnen und Patienten im Vibegron-Arm und 141 Patientinnen und Patienten im Tolterodin-Arm.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

#### **Mortalität**

---

<sup>6</sup> Staskin et al. (2021), 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>

In den Studien 3003 und 3004 trat kein Todesfall auf.

## Morbidität

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik (Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control)*

Die Symptomatik wurde in den Studien mit der Symptomskala (Symptom Bother Score) des Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form (OAB-q LF), dem Patient Global Impression (PGI) - Change, dem PGI-Severity und dem PGI-Control erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen herangezogen, die eine Verbesserung abbilden. Für den PGI-Control lagen im Modul 4 keine Ergebnisse vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar im Stellungnahmeverfahren zusätzliche Analysen zum PGI-Control vorgelegt, diese hätten jedoch bereits im Dossier eingereicht werden können, sodass die stetigen Daten aus dem Studienbericht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt zeigt sich für die Endpunkte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie*

In den beiden Studien 3003 und 3004 wurde die Anzahl der Miktionen, der Episoden mit imperativem Harndrang, Inkontinenz sowie Dranginkontinenz und der Nykturien von den Patientinnen und Patienten in Miktionsstagebüchern jeweils 7 Tage vor den Visiten dokumentiert. Anhand der Aufzeichnungen wurde dann daraus der mittlere Wert pro 24 Stunden berechnet.

Im Modul 4 legt der pharmazeutische Unternehmer neben den prädefinierten Auswertungen zur Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline auch verschiedene Responderanalysen vor, die zum Teil prädefiniert und zum Teil post hoc durchgeführt wurden. Vor dem Hintergrund, dass sich die vorgelegten Responseschwellen zwischen den Endpunkten mitunter unterscheiden und die Rationale für die Wahl der jeweiligen Responseschwellen nicht vorliegt, werden für die Endpunkte Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie ausschließlich die stetigen Analysen herangezogen.

Bei den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Jedoch lässt sich aus den dazugehörigen Effektschätzern und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen nicht ableiten, dass mit dem mittleren Unterschied von jeweils einer halben Inkontinenz-Episode zwischen den beiden Behandlungsarmen klinisch relevante Effekte vorliegen. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.

Für die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem OAB-q LF erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen herangezogen, die eine klinisch relevante Verbesserung abbilden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor: Für Personen  $\geq 65$  Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vibegron-Arm im Vergleich zum Tolterodin-Arm. Für Personen  $< 65$  Jahre zeigt sich

weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Effektmodifikation spiegelt sich jedoch in keinen weiteren patientenrelevanten Endpunkten wider. Zudem ist die medizinische Rationale für diese Altersgrenze unklar. Insgesamt werden die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ als nicht hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre abzuleiten.

### Nebenwirkungen

#### *SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Spezifische UEs*

##### *Harnwegsinfektion und Mundtrockenheit*

Im Detail zeigt sich für das UE Harnwegsinfektion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das UE Mundtrockenheit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin.

### Gesamtbewertung

Es liegen die Ergebnisse der Studien 3003 und 3004 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die Teilpopulation betrachtet, die während der beiden Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.

Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen ≥ 65 Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre abzuleiten.

Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im

Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.

Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Obgemsä“ mit dem Wirkstoff „Vibegron“. Der Wirkstoff Vibegron ist zugelassen bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien RVT-901-3003 und die zugehörige Extensionsstudie RVT-901-3004 vor. Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Teilpopulation relevant, die während der beiden Studien durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand, Symptomatik, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang sowie Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Personen  $\geq 65$  Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen  $< 65$  Jahre und  $\geq 65$  Jahre abzuleiten.

Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergibt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.

Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Patientenzahl bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die bereits medikamentös behandelt werden. Diese Annahme führt zu einer Unterschätzung der Patientenzahl, da für das zu bewertende Arzneimittel auch Patientinnen und Patienten infrage kommen, die zurzeit nicht behandelt werden, aber behandlungsbedürftig sind. Zudem sind die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Prävalenzen für die Ober- bzw. Untergrenze von medikamentös behandelten Patientinnen und Patienten mit ÜAB-Syndrom mit Unsicherheiten behaftet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Obgemsä (Wirkstoff: Vibegron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. August 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/obgemsä-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/obgemsä-epar-product-information_de.pdf)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

## Erwachsene mit überaktiver Blase

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie       | Behandlungsmodus               | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                                |                                                  |                                     |                                               |
| Vibegron                       | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                                |                                                  |                                     |                                               |
| Darifenacin                    | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Desfesoterodin                 | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Fesoterodin                    | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Mirabegron                     | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Propiverin                     | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Solifenacin                    | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Tolterodin                     | kontinuierlich, 1 x täglich    | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |
| Trospiumchlorid                | kontinuierlich, 2 -3 x täglich | 365,0                                            | 1                                   | 365,0                                         |

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie       | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag       | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                      |                                                |                                                 |                                               |                                              |
| Vibegron                       | 75 mg                | 75 mg                                          | 1 x 75 mg                                       | 365,0                                         | 365 x 75 mg                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                      |                                                |                                                 |                                               |                                              |
| Darifenacin                    | 7,5 mg – 15 mg       | 7,5 mg – 15 mg                                 | 1 x 7,5 mg – 1 x 15 mg                          | 365,0                                         | 365 x 7,5 mg – 365 x 15 mg                   |
| Desfesoterodin                 | 3,5 mg – 7 mg        | 3,5 mg – 7 mg                                  | 1 x 3,5 mg – 1 x 7 mg                           | 365,0                                         | 365 x 3,5 mg – 365 x 7 mg                    |
| Fesoterodin                    | 4 mg – 8 mg          | 4 mg – 8 mg                                    | 1 x 4 mg – 1 x 8 mg                             | 365,0                                         | 365 x 4 mg – 365 x 8 mg                      |
| Mirabegron                     | 50 mg                | 50 mg                                          | 1 x 50 mg                                       | 365,0                                         | 365 x 50 mg                                  |
| Propiverin                     | 30 mg – 45 mg        | 30 mg – 45 mg                                  | 1 x 30 mg – 1 x 45 mg                           | 365,0                                         | 365 x 30 mg – 365 x 45 mg                    |
| Solifenacin                    | 5 mg – 10 mg         | 5 mg – 10 mg                                   | 1 x 5 mg – 1 x 10 mg                            | 365,0                                         | 365 x 5 mg – 365 x 10 mg                     |
| Tolterodin                     | 4 mg                 | 4 mg                                           | 1 x 4 mg                                        | 365,0                                         | 365 x 4 mg                                   |
| Trospiumchlorid                | 15 mg                | 30 mg – 45 mg                                  | 1 x 30 <sup>7</sup> mg – 1 x 45 <sup>8</sup> mg | 365,0                                         | 365 x 30 mg – 365 x 45 mg                    |

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

<sup>7</sup> Filtablette in 2 dosisgleiche Hälften teilbar

<sup>8</sup> Filtablette in 3 dosisgleiche Drittel teilbar



## Kosten der Arzneimittel:

### Erwachsene mit überaktiver Blase

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                          | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                       |               |                                |                    |                     |                                                       |
| Vibegron 75 mg                                                                                                                    | 90 FTA        | 159,61 €                       | 1,77 €             | 8,21 €              | 149,63 €                                              |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                    |               |                                |                    |                     |                                                       |
| Darifenacin 7,5 mg <sup>9</sup>                                                                                                   | 98 RET        | 57,55 €                        | 1,77 €             | 3,66 €              | 52,12 €                                               |
| Darifenacin 15 mg <sup>5</sup>                                                                                                    | 98 RET        | 69,10 €                        | 1,77 €             | 4,57 €              | 62,76 €                                               |
| Desfesoterodin 3,5 mg <sup>5</sup>                                                                                                | 98 RET        | 56,08 €                        | 1,77 €             | 0,00 €              | 54,31 €                                               |
| Desfesoterodin 7 mg <sup>5</sup>                                                                                                  | 98 RET        | 67,13 €                        | 1,77 €             | 0,00 €              | 65,36 €                                               |
| Fesoterodin 4 mg <sup>5</sup>                                                                                                     | 100 RET       | 57,45 €                        | 1,77 €             | 3,65 €              | 52,03 €                                               |
| Fesoterodin 8 mg <sup>5</sup>                                                                                                     | 100 RET       | 68,85 €                        | 1,77 €             | 4,55 €              | 62,53 €                                               |
| Mirabegron 50 mg <sup>5</sup>                                                                                                     | 100 RET       | 63,75 €                        | 1,77 €             | 0,00 €              | 61,98 €                                               |
| Propiverin 30 mg <sup>5</sup>                                                                                                     | 98 HVW        | 60,42 €                        | 1,77 €             | 0,00 €              | 58,65 €                                               |
| Propiverin 45 mg <sup>5</sup>                                                                                                     | 98 HVW        | 67,26 €                        | 1,77 €             | 0,00 €              | 65,49 €                                               |
| Solifenacin 5 mg <sup>5</sup>                                                                                                     | 90 FTA        | 53,85 €                        | 1,77 €             | 3,36 €              | 48,72 €                                               |
| Solifenacin 10 mg <sup>5</sup>                                                                                                    | 90 FTA        | 64,36 €                        | 1,77 €             | 4,20 €              | 58,39 €                                               |
| Tolterodin 4 mg <sup>5</sup>                                                                                                      | 98 HVW        | 60,77 €                        | 1,77 €             | 3,91 €              | 55,09 €                                               |
| Trospiumchlorid 30 mg <sup>5</sup>                                                                                                | 100 FTA       | 54,39 €                        | 1,77 €             | 3,41 €              | 49,21 €                                               |
| Trospiumchlorid 45 mg <sup>5</sup>                                                                                                | 100 FTA       | 60,33 €                        | 1,77 €             | 3,88 €              | 54,68 €                                               |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HVW = Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; RET = Retard-Tablette; SUS = Suspension |               |                                |                    |                     |                                                       |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

---

<sup>9</sup> Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine

Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation

keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3

Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene mit überaktiver Blase

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vibegron beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. März 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vibegron beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                           | Beratungsgegenstand                                                                  |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Januar 2025                  | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                       |
| AG § 35a                    | 1. Juli 2025                    | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Juli 2025                    | Durchführung der mündlichen Anhörung                                                 |
| AG § 35a                    | 15. Juli 2025<br>5. August 2025 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. August 2025                 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage                                          |
| Plenum                      | 21. August 2025                 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL                                         |

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vibegron (Überaktive Blase)

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. August 2025 (BAnz AT 03.09.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vibegron wie folgt ergänzt:**



## **1. Vibegron**

Beschluss vom: 21. August 2025

In Kraft getreten am: 21. August 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juni 2024):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### Erwachsene mit überaktiver Blase

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vibegron gegenüber Tolterodin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Erwachsene mit überaktiver Blase

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ↔                                       | Es traten keine Todesfälle auf.                                                                         |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.                                                  |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.                                                  |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteil beim Endpunkt Mundtrockenheit. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |                                         |                                                                                                         |

#### Studie RVT-901-3003 und Extensionsstudie RVT-901-3004: Vibegron vs. Tolterodin

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die während beider Studien durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Vibegron beziehungsweise Tolterodin behandelt wurden

#### Mortalität

| Endpunkt                             | Vibegron       |                                               | Tolterodin     |                                               | Vibegron vs. Tolterodin |
|--------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-------------------------|
|                                      | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert    |
| <b>Gesamt mortalität<sup>b</sup></b> |                |                                               |                |                                               |                         |
|                                      | 181            | 0 (0)                                         | 141            | 0 (0)                                         | — <sup>c</sup>          |

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-39), sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

| Endpunkt                                                   | Vibegron       |                                               |                                           | Tolterodin     |                                               |                                           | Vibegron vs. Tolterodin                 |
|------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                            | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |                                           | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |                                           | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>       |
| Gesundheitszustand – Verbesserung zu Woche 52 <sup>h</sup> |                |                                               |                                           |                |                                               |                                           |                                         |
| EQ-5D VAS                                                  | 166            | 39 (23,5)                                     |                                           | 134            | 27 (20,1)                                     |                                           | 1,16 [0,75; 1,78]; 0,525                |
| Symptomatik – Verbesserung zu Woche 52                     |                |                                               |                                           |                |                                               |                                           |                                         |
| Symptom Bother Score <sup>d</sup>                          | 166            | 121 (72,9)                                    |                                           | 134            | 87 (64,9)                                     |                                           | 1,12 [0,97; 1,30]; 0,160                |
| PGI-Change <sup>f</sup>                                    | 166            | 140 (84,3)                                    |                                           | 134            | 112 (83,6)                                    |                                           | 1,02 [0,93; 1,12]; 0,923                |
| PGI-Severity <sup>g</sup>                                  | 166            | 123 (74,1)                                    |                                           | 134            | 87 (64,9)                                     |                                           | 1,13 [0,97; 1,32]; 0,092                |
|                                                            | N <sup>l</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD)                   | Änderung zu Woche 52 MW <sup>m</sup> (SE) | N <sup>l</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD)                   | Änderung zu Woche 52 MW <sup>m</sup> (SE) | MWD [95 %-KI]; p-Wert <sup>m</sup>      |
| Symptomatik (PGI-Control) <sup>n</sup>                     | 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 <sup>o</sup> |
| Inkontinenz <sup>p</sup>                                   | 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             |
| Dranginkontinenz <sup>q</sup>                              | 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 <sup>r</sup>                            | 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 <sup>s</sup>                         | 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 <sup>t</sup>                                      | 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              |

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt                                               | Vibegron        |                                               | Tolterodin                            |                                               | Vibegron vs. Tolterodin               |
|--------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                        | N <sup>a</sup>  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N <sup>a</sup>                        | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert                  |
| <b>OAB-q LF – Verbesserung zu Woche 52<sup>i</sup></b> |                 |                                               |                                       |                                               |                                       |
| Gesamtscore                                            | 166             | 92 (55,4)                                     | 134                                   | 68 (50,8)                                     | 1,10 [0,89; 1,35]; 0,486 <sup>e</sup> |
| <i>Effektmodifikation Alter</i>                        |                 |                                               |                                       |                                               |                                       |
| < 65 Jahre                                             | 81 <sup>u</sup> | 41 (50,6)                                     | 72 <sup>u</sup>                       | 41 (56,9)                                     | 0,89 [0,66; 1,19]; 0,435 <sup>j</sup> |
| ≥ 65 Jahre                                             | 85 <sup>u</sup> | 51 (60,0)                                     | 62 <sup>u</sup>                       | 27 (43,5)                                     | 1,38 [0,99; 1,92]; 0,049 <sup>j</sup> |
| <i>Gesamt</i>                                          |                 |                                               | <i>Interaktion: 0,049<sup>v</sup></i> |                                               |                                       |
| Krankheitsbewältigung                                  | 166             | 104 (62,6)                                    | 134                                   | 76 (56,7)                                     | 1,14 [0,95; 1,38] <sup>e</sup> ; -    |
| Betroffenheit                                          | 166             | 94 (56,6)                                     | 134                                   | 72 (53,7)                                     | 1,06 [0,87; 1,30] <sup>e</sup> ; -    |
| Schlaf                                                 | 166             | 94 (56,6)                                     | 134                                   | 72 (53,7)                                     | 1,06 [0,87; 1,30] <sup>e</sup> ; -    |
| soziale Einschränkung                                  | 166             | 67 (40,4)                                     | 134                                   | 48 (35,8)                                     | 1,13 [0,84; 1,50] <sup>e</sup> ; -    |

## Nebenwirkungen

| Endpunkt                                            | Vibegron       |                                               | Tolterodin     |                                               | Vibegron vs. Tolterodin           |
|-----------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                     | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>j</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>               |                |                                               |                |                                               |                                   |
|                                                     | 181            | 119 (65,8)                                    | 141            | 86 (61,0)                                     | -                                 |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b> |                |                                               |                |                                               |                                   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vibegron       |                                               | Tolterodin     |                                               | Vibegron vs. Tolterodin           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>j</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 181            | 4 (2,2)                                       | 141            | 4 (2,8)                                       | 0,78<br>[0,20; 3,06];<br>0,720    |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse<sup>k</sup> (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                                               |                |                                               |                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 181            | 4 (2,2)                                       | 141            | 5 (3,5)                                       | 0,62<br>[0,17; 2,28];<br>0,471    |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                                               |                |                                               |                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 181            | 3 (1,7)                                       | 141            | 4 (2,8)                                       | 0,58<br>[0,13; 2,57];<br>0,472    |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                               |                |                                               |                                   |
| Harnwegsinfektion (PT, UEs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 181            | 10 (5,5)                                      | 141            | 13 (9,2)                                      | 0,60<br>[0,27; 1,33];<br>0,202    |
| Mundtrockenheit (PT, UEs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 181            | 3 (1,7)                                       | 141            | 10 (7,1)                                      | 0,23<br>[0,07; 0,83];<br>0,014    |
| <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> |                |                                               |                |                                               |                                   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Vibegron       |                                               | Tolterodin     |                                               | Vibegron vs. Tolterodin           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>j</sup> |
| <p>l. 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>m. wenn nicht anders angegeben: gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht</p> <p>n. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 1 bis 5).</p> <p>o. Berechnung des IQWiG aus Angaben zur Änderung zu Woche 52</p> <p>p. Anzahl Gesamtinkontinenz-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite)</p> <p>q. 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>r. Anzahl der Miktionen/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite)</p> <p>s. Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite)</p> <p>t. Anzahl der nächtlichen Miktionen/24 h (gemessen in den 7 Tagen vor der letzten Visite)</p> <p>u. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in den Subgruppen. Berücksichtigt wurden Patientinnen und Patienten mit Baselinewert sowie Beobachtung zu Woche 52.</p> <p>v. Interaktions-p-Wert: Test auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell</p> <p>Verwendete Abkürzungen:<br/> CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; 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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ÜAB: überaktive Blase; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p> |                |                                               |                |                                               |                                   |

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Erwachsene mit überaktiver Blase

circa 587 900 bis 1 270 000 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Obgemsä (Wirkstoff: Vibegron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff:

5. August 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/obgemsä-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/obgemsä-epar-product-information_de.pdf)

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Erwachsene mit überaktiver Blase

| Bezeichnung der Therapie        | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:    |                                              |
| Vibegron                        | 606,83 €                                     |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |                                              |
| Darifenacin                     | 194,12 € - 233,75 €                          |
| Desfesoterodin                  | 202,28 € - 243,43 €                          |
| Fesoterodin                     | 189,91 € - 228,23 €                          |
| Mirabegron                      | 226,23 €                                     |
| Propiverin                      | 218,44 € - 243,92 €                          |
| Solifenacin                     | 197,59 € - 236,80 €                          |
| Tolterodin                      | 205,18 €                                     |
| Trospiumchlorid                 | 179,62 € - 199,58 €                          |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit überaktiver Blase

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. August 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 11.09.2025 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Vibegron eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vibegron (Überaktive Blase) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vibegron (Überaktive Blase)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vibegron
- **Handelsname:** Obgemsä
- **Therapeutisches Gebiet:** Krankheiten des Urogenitalsystems (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pierre Fabre Pharma GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1116

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

##### Modul 1

(PDF 525,75 kB)

##### Modul 2

(PDF 356,23 kB)

##### Modul 3

(PDF 1,20 MB)

##### Modul 4

(PDF 4,00 MB)

##### Anhang zu Modul 4

(PDF 2,04 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1142/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

## Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,89 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vibegron (Obgensa)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

### Erwachsene mit überaktiver Blase

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vibegron:

Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid

Stand der Information: Januar 2025

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,30 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 247,99 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
  - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vibegron - 2025-03-01-D-1116*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Vibegron (überaktive Blase) – Aussetzung des Verfahrens der

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1142/>

02.06.2025 - Seite 3 von 4

## Nutzenbewertung

**Beschlussdatum:** 22.11.2024

**Inkrafttreten:** 22.11.2024

### Beschlusstext

(PDF 97,44 kB)

### Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 200,98 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Vibegron**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).



### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                                                                    | Eingangsdatum |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Pierre Fabre Pharma GmbH                                                        | 24.06.2025    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)                        | 18.06.2025    |
| Fr. Prof Dr. Bauer, Chefärztin Urologische Klinik, München-Planegg              | 19.06.2025    |
| Hr. Prof. Dr. Wiedemann, Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Witten GmbH        | 21.06.2025    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                         | 23.06.2025    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.                           | 23.06.2025    |
| Hr. Dr. Moll, uro-aid Augsburg                                                  | 23.06.2025    |
| Hr. Prof. Dr. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET                                     | 23.06.2025    |
| Hr. Prof. Dr. Hübner, Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg | 23.06.2025    |
| Hr. Dr. Queißert, Oberarzt Urologie, Leiter Bereich Kontinenz                   | 23.06.2025    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name                                                       | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pierre Fabre Pharma GmbH                                                 |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dietrich                                                             | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Dr. Neckermann                                                       | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Dr. Alizei                                                           | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Woods                                                                | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)                 |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Togan                                                                | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Dr. Wilken                                                           | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Prof. Dr. Wiedemann, Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Witten GmbH |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Wiedemann                                                  | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                  |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Mühlbauer                                                  | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.                    |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Rasch                                                            | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |

|                                                               |      |    |    |      |      |      |
|---------------------------------------------------------------|------|----|----|------|------|------|
| Hr. Dr. Moll, uro-aid   urologie, Augsburg                    |      |    |    |      |      |      |
| Hr. Dr. Moll                                                  | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Prof. Dr. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET                   |      |    |    |      |      |      |
| Hr. Prof. Dr. Michel                                          | Ja   | Ja | Ja | Nein | Ja   | Nein |
| Hr. Dr. Queißert, Oberarzt Urologie, Leiter Bereich Kontinenz |      |    |    |      |      |      |
| Hr. Dr. Queißert                                              | Nein | Ja | Ja | Ja   | Nein | Nein |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum             | 23.06.2025                      |
| Stellungnahme zu  | Vibegron/OBGEMSA®               |
| Stellungnahme von | <i>Pierre Fabre Pharma GmbH</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Vibegron zur Behandlung der überaktiven Blase (ÜAB-Syndrom) mit der Verfahrensnummer 2025-03-01-D-1116 <a href="#">[1]</a>.</p> <p>Vibegron (Obgemsä®) wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) <a href="#">[2]</a></p> <p>Vibegron ist ein neuer Beta-3-Adrenozeptor-Agonist, der die für die Detrusorrelaxation verantwortlichen Beta-3-Adrenozeptoren therapeutisch effizient stimuliert, sodass die Symptomatik des ÜAB-Syndroms wirksam reduziert wird. Vibegron zeichnet sich durch eine gute und langfristige Verträglichkeit aus (siehe Modul 1).</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p><b>1. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das IQWiG sieht in der Teilpopulation der Patienten ≥ 65 Jahren einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugunsten von Vibegron. Dies wird mit einer signifikant und klinisch relevant verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung von Vibegron begründet.</p> <p>Pierre Fabre teilt die Einschätzung des IQWiG im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für die Teilpopulation von Patienten ≥ 65 Jahren. Diese Teilpopulation ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass die Prävalenz des ÜAB-</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Syndroms mit zunehmendem Alter ansteigt [3, 4]. Über die medizinischen Aspekte hinaus ist es wichtig für geriatrische Patienten, dass Vibegron auch in zerkleinerter Form eingenommen werden kann [2], da knapp ein Viertel (23 %) aller Patienten in Pflegeheimen Probleme beim Schlucken von Medikamenten haben [5].</p> <p>Darüber hinaus sieht Pierre Fabre noch weitere Vorteile für Vibegron, sowohl in der Teilpopulation im Alter <math>\geq 65</math> Jahren, als auch in der Gesamtpopulation, von denen sich ein Zusatznutzen in der gesamten Zielpopulation ableiten lässt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Vibegron zeigte sich eine <b>statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der Gesamtinkontinenz-Episoden</b> über 24 h mit LS-MWD = -0,48 (95 %-KI: [-0,84; -0,12]; <math>p = 0,0092</math>) zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zu Tolterodin.</li> <li>• Hinsichtlich der TEAE auf Ebene des PT zeigte sich für den <b>PT Mundtrockenheit ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil</b> zugunsten von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Das Risiko eines Auftretens von „Mundtrockenheit“ war unter Vibegron um 77% im Vergleich zu Tolterodin reduziert (RR = 0,23; 95 %-KI: [0,07; 0,83]; <math>p = 0,0141</math>).</li> <li>• Unter Vibegron zeigte sich für <b>Patienten <math>\geq 65</math> Jahre eine statistisch signifikante Reduktion des Symptom Bother Scores</b> zu Woche 52 im Vergleich zu Tolterodin (Vibegron: 81,2 %; Tolterodin: 61,3 %; RR = 1,32; 95 %-KI: [1,06; 1,65], <math>p = 0,0077</math>).</li> <li>• Eine <b>Verbesserung der Lebensqualität</b> (ermittelt anhand des OAB-q LF) konnte zu Woche 52 für <b>Patienten im Alter <math>\geq 65</math> Jahre</b> unter Vibegron bei 51 Patienten (60,0 %) <b>signifikant häufiger nachgewiesen</b> werden als unter Tolterodin bei 27 Patienten (43,5 %) (RR = 1,38; 95 %-KI: [0,99; 1,92]; <math>p = 0,0492</math>).</li> </ul> |                                                     |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                         |                         |                        |                             |                             |            |  |  |  |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|--|--|--|--|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|
| <p>Der Vorteil von Vibegron gegenüber Tolterodin wird weiterhin durch die geringere Zunahme der Nykturie-Episoden sowie der Wahrnehmung der Symptome bestätigt. Ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vibegron gegenüber Tolterodin konnte in der Zunahme der Nykturie-Episoden um &gt; 0 % beobachtet werden (RR = 0,56; 95 %-KI: [0,33; 0,97]; p = 0,0458). Patienten unter Vibegron hatten ein um 44 % reduziertes Risiko einer Zunahme der Nykturie-Episoden zu verzeichnen. Unter Vibegron war eine kontinuierlich patientenberichtete sowie statistisch signifikante Reduktion der Wahrnehmung der Symptome zu verzeichnen (LSM-WD = -3,69; 95 %-KI: [-7,00; -0,38], p = 0,0291).</p> <p>Vibegron schließt eine therapeutische Lücke bei der Behandlung des ÜAB-Syndroms, welches trotz bereits vielen auf dem Markt befindlichen Wirkstoffen einen weiterhin hohen therapeutischen Bedarf aufweist. Dieser therapeutische Bedarf ergibt sich durch eine bei urologischen Spasmolytika eher niedrige Therapieadhärenz und -persistenz. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Behandlung von Vibegron eine signifikant höhere Therapieadhärenz und -persistenz aufweisen als unter Behandlung von Mirabegron oder Anticholinergika [6].</p> <p>Insgesamt sieht Pierre Fabre damit einen <b>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für Vibegron</b> in der gesamten Zielpopulation der Patienten mit ÜAB-Syndrom.</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse der Endpunkte mit Ableitung eines Zusatznutzens.</i></p> <table><tr><th></th><th>Vibegron<sup>a</sup></th><th>Tolterodin<sup>a</sup></th><th>Vibegron<br/>Tolterodin</th><th>vs.</th><th>Ausmaß des<br/>Zusatznutzens</th></tr><tr><td>Morbidität</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Gesamtinkontinenz</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> |                                                     | Vibegron <sup>a</sup>   | Tolterodin <sup>a</sup> | Vibegron<br>Tolterodin | vs.                         | Ausmaß des<br>Zusatznutzens | Morbidität |  |  |  |  |  | Gesamtinkontinenz |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Vibegron <sup>a</sup>                               | Tolterodin <sup>a</sup> | Vibegron<br>Tolterodin  | vs.                    | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |                             |            |  |  |  |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                     |                         |                         |                        |                             |                             |            |  |  |  |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |
| Gesamtinkontinenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                     |                         |                         |                        |                             |                             |            |  |  |  |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                 |                                      |                   |                                      |                   |                                                           |                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|--|
|                                                                                      | n <sup>b</sup>                       | LS-<br>MW<br>(SE) | n <sup>b</sup>                       | LS-<br>MW<br>(SE) | Unterschied<br>LS-MWD<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>c</sup> |                         |                                                     |  |
| Veränderung zu<br>Baseline <sup>d</sup>                                              | 152                                  | -2,1<br>(0,14)    | 120                                  | -1,6<br>(0,16)    | -0,48<br>[-0,84;<br>-0,12]<br><b>0,0092</b>               |                         | Gering                                              |  |
| Verträglichkeit                                                                      |                                      |                   |                                      |                   |                                                           |                         |                                                     |  |
| Jegliche TEAE – TEAE nach PT Mundtrockenheit                                         |                                      |                   |                                      |                   |                                                           |                         |                                                     |  |
|                                                                                      | Patienten<br>mit Ereignis<br>m/n (%) |                   | Patienten<br>mit Ereignis<br>m/n (%) |                   | RR<br>[95 %-KI]                                           | p-<br>Wert <sup>e</sup> |                                                     |  |
| PT<br>Mundtrockenheit                                                                | 3/181<br>(1,7)                       |                   | 10/141<br>(7,1)                      |                   | 0,23<br>[0,07; 0,83]                                      | <b>0,0141</b>           | Geringerer<br>Schaden                               |  |
| Morbidität – Patienten ≥ 65 Jahre                                                    |                                      |                   |                                      |                   |                                                           |                         |                                                     |  |
| Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) im Alter ≥ 65 Jahre |                                      |                   |                                      |                   |                                                           |                         |                                                     |  |
|                                                                                      | Patienten<br>mit Ereignis<br>m/n (%) |                   | Patienten<br>mit Ereignis<br>m/n (%) |                   | RR<br>[95 %-KI]                                           | p-<br>Wert <sup>e</sup> |                                                     |  |
|                                                                                      |                                      |                   |                                      |                   |                                                           |                         |                                                     |  |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                |                                |                      |                     |        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|--------|-----------------------------------------------------|
| Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 69/85<br>(81,2)                | 38/62<br>(61,3)                | 1,32<br>[1,06; 1,65] | <b>0,0077</b>       | Gering |                                                     |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patienten ≥ 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |                                |                      |                     |        |                                                     |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF Gesamtscore) im Alter ≥ 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                |                      |                     |        |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Patienten mit Ereignis m/n (%) | Patienten mit Ereignis m/n (%) | RR [95 %-KI]         | p-Wert <sup>e</sup> |        |                                                     |
| Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 51/85<br>(60,0)                | 27/62<br>(43,5)                | 1,38<br>[0,99; 1,92] | <b>0,049</b>        | Gering |                                                     |
| <p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; m = Patienten mit Ereignis; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; OAB-q LF = Overactive bladder questionnaire long form; PT = bevorzugter Begriff; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SE = Standardfehler; RR = Risk Ratio; TEAE = Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>a: Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte basieren auf die SAF-Ext 52 Wochen-Population.</p> <p>b: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>c: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> |                                |                                |                      |                     |        |                                                     |



Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>d: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt 52 Wochen.<br/> e: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.<br/> f: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verbesserung gewertet.<br/> g: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von 15 Punkten und mehr wurden als Verbesserung gewertet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| <p><b>2. Aussagekraft der Nachweise</b></p> <p>Hinsichtlich des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene stimmt das IQWiG bei den Punkten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz</li> <li>• Verdeckung der Gruppenzuteilung</li> <li>• Verblindung sowie</li> <li>• Ergebnisunabhängige Berichterstattung</li> </ul> <p>der Beurteilung von Pierre Fabre zu. Ausschließlich beim Punkt „sonstige Aspekte“ sind Pierre Fabre und das IQWiG unterschiedlicher Auffassung über ein mögliches Verzerrungspotenzial. Das IQWiG sieht dabei aufgrund des Übergangs in die Extensionsstudie ein hohes Verzerrungspotenzial, weshalb es bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens einen Anhaltspunkt für diesen einschätzt.</p> <p>Dieser Auffassung stimmt Pierre Fabre nicht zu. Entgegen der Einschätzung des IQWiG liegt weder hinsichtlich der Strukturgleichheit eine Unklarheit auf Studienebene noch wegen der Einschränkung hinsichtlich einer unzulässigen</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Dosisreduktion von Tolterodin im Laufe der Studie auf Verträglichkeitsendpunkte vor (siehe Punkt 1).</p> <p>Aus Sicht von Pierre Fabre ergibt sich aufgrund des Vorliegens einer RCT, d. h. Evidenz der höchsten Stufe 1b und des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene (siehe Punkt 3 und Punkt 4) hinsichtlich der Aussagekraft ein <b>Hinweis</b> für einen Zusatznutzen.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile                       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teil I,<br>I 5.2<br>S. 52<br>Z. 4 ff. | <p><b>Ableitung eines Zusatznutzen für Patienten ≥ 65 Jahre</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zu nachfolgender Aussage wird Stellung genommen:</p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>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 &lt; 65 Jahren ist der Zusatznutzen hingegen nicht belegt.“</i></p> <p>Pierre Fabre ist der Ansicht, dass bei der vorgeschlagenen Dosisreduktion von Tolterodin aufgrund von Unverträglichkeiten und ein damit reduziertes Auftreten von UE eine Fehleinschätzung des IQWiG vorliegt. Die Reduktion des UE</p> | <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Es liegen die Ergebnisse der Studien 3003 und 3004 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die Teilpopulation betrachtet, die während der beiden Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.</p> <p>In den Studien traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Mundtrockenheit stellt daher aus Sicht von Pierre Fabre einen Endpunkt dar, von dem sich ein Zusatznutzen für alle Patienten ableiten lässt.</p> <p>Weiterhin vertritt Pierre Fabre die Position, dass der mittlere Unterschied der Reduktion von 0,5 Gesamtinkontinenz-Episoden zwischen den Behandlungsarmen nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant ist.</p> <p>Darüber hinaus ist Pierre Fabre weiterhin der Auffassung, dass die Einstufung der Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse als Anhaltspunkt nicht korrekt ist. Die Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse ist aus Sicht von Pierre Fabre mit einem Hinweis einzustufen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Gesamtschau ist für Vibegron im Vergleich zu Tolterodin für die Patientinnen und Patienten <math>\geq 65</math> Jahre ein positiver Effekt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q LF) <u>sowie für den Endpunkt Wahrnehmung der Symptome (OAB-q LF Symptom Bother Score)</u>. <u>Unabhängig vom Alter zeigt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen) sowie für den Endpunkt Gesamtinkontinenz (schweres Symptom) ein positiver Effekt.</u> <del>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</del></p> | <p>patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><del>hätten vermieden werden können, wenn in den Studien RVT 901-3003 / RVT 901-3004 die Möglichkeit zur Dosisreduktion bestanden hätte.</del></p> <p><del>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 &lt; 65 Jahren ist der Zusatznutzen hingegen nicht belegt.“</del></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p><b>Niedriges Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene</b></p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass weder hinsichtlich der Strukturgleichheit eine Unklarheit auf Studienebene noch wegen der Einschränkung hinsichtlich einer unzulässigen Dosisreduktion von Tolterodin im Laufe der Studie auf Endpunkte für die Verträglichkeitsendpunkte vorliegen. Aus Sicht von Pierre Fabre ergibt sich aufgrund des Vorliegens einer RCT, d. h. Evidenz der höchsten Stufe 1b und des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene hinsichtlich der Aussagekraft ein <b>Hinweis</b> für einen Zusatznutzen (siehe Punkt 3 und Punkt 4).</p> <p><b>Dosisreduktion von Tolterodin</b></p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass eine Dosisreduktion von Tolterodin zulasten der Wirksamkeit keinen Einfluss auf den Umfang der UEs gehabt hätte, da</p> | <p>Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.</p> |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>insgesamt eine gute Verträglichkeit in beiden Behandlungsarmen erfasst wurde (siehe Punkt 1).</p> <p><b>Signifikant und klinisch relevant bessere Verträglichkeit</b></p> <p>Es liegt keine Unsicherheit hinsichtlich der Dosisreduktion von Tolterodin bei den Endpunkten der Kategorie Verträglichkeit vor (siehe Punkt 4).</p> <p>Das signifikant und klinisch relevant geringere Auftreten des TEAE PT Mundtrockenheit begründet allein schon <b>einen geringen Zusatznutzen</b> in der Gesamtpopulation.</p> <p><b>Signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Gesamtinkontinenz-Episoden</b></p> <p>Darüber hinaus sieht Pierre Fabre die Reduktion der mittleren Inkontinenz-Episoden zwischen den Behandlungsarmen im Gegensatz zur Auffassung des IQWiG als klinisch relevant für den Patienten an. Dies ergibt sich daraus, dass die Endpunkte Gesamtinkontinenz und Dranginkontinenz in der Dimension Morbidität als schwere Symptome einzustufen sind. Insgesamt ist Pierre Fabre der Auffassung, dass die Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden unter Vibegron zu einer mehr als geringfügigen Verbesserung des schweren Symptoms der Gesamtinkontinenz führt und dies einen <b>geringen Zusatznutzen</b> in der Gesamtpopulation belegt (siehe Punkt 5).</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile                                                                                                                                 | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Teil I,<br/>I 3.1,<br/>S. 9,<br/>Z. 6 ff</p> <p>Teil I,<br/>I 4.2,<br/>S.40,<br/>Z. 6 ff</p> <p>Teil I,<br/>I 5.2<br/>S. 52<br/>Z. 4 ff.</p> | <p><b>1. Anmerkung zu Dosierung</b></p> <p><b><i>Keine Dosisanpassung von Tolterodin erlaubt</i></b></p> <p>In der Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass „gemäß Fachinformation [...] die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden [kann].“ Das IQWiG führt auf, dass da Dosisanpassungen in den Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 nicht erlaubt waren „eine Unsicherheit dar[stelle], da unklar bleibt, in welchem Umfang UEs im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, falls die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.“ Daraus resultiere eine Unsicherheit bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen und begründe die nicht-Berücksichtigung des positiven Effekts von Vibegron für die Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass eine Fehleinschätzung hinsichtlich der Dosisreduktion von Tolterodin aufgrund von Unverträglichkeiten vorliegt. Somit ist Pierre Fabre der Auffassung, dass das signifikant und klinische relevant geringere Auftreten des TEAE PT Mundtrockenheit begründet einen <b>geringen Zusatznutzen</b> begründet.</p> | <p>In den Studien wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.</p> |

Begründung:

In der Fachinformation von Tolterodin liegen keine Erläuterungen zu den Unverträglichkeiten vor, die eine Dosisreduktion bedingen würden. Eine konkrete Empfehlung für eine Dosisreduktion von Tolterodin ER wird für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion gemacht [7].

Eine Dosisreduktion von Tolterodin aufgrund von Unverträglichkeiten ist demnach möglich, entspricht jedoch einer Ausnahme. Die Standarddosis von Tolterodin extended release (ER) zur Behandlung des ÜAB-Syndroms sind 4 mg täglich.

In der Studie RVT-901-3004 wird ersichtlich, dass insgesamt eine angemessene Verträglichkeit in beiden Behandlungsarmen vorlag. Das Auftreten jeglicher TEAE war im Vibegron-Behandlungsarm mit 119 Patienten (65,8 %) vergleichbar mit dem Tolterodin-Behandlungsarm mit 86 Patienten (61,0 %). Darüber hinaus traten schwere TEAE in geringer Inzidenz auf: 4 Patienten (2,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 5 Patienten (3,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (siehe Tabelle 2). TEAE, die zum Therapieabbruch führten, traten im Allgemeinen in einer geringen Inzidenz in beiden Behandlungsarmen auf. Im Vibegron-Behandlungsarm wurden für 3 Patienten (1,7 %) und im Tolterodin-Behandlungsarm für 4 Patienten (2,8 %) TEAE, die zum Therapieabbruch führten, gemeldet.

*Tabelle 2: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.*

| <b>Vibegron<br/>(N=181)</b>                       | <b>Tolterodin<br/>(N=141)</b>                     | <b>Vibegron vs. Tolterodin</b> |                         |                         |                                |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| <b>Patienten<br/>mit<br/>Ereignis<br/>m/n (%)</b> | <b>Patienten<br/>mit<br/>Ereignis<br/>m/n (%)</b> | <b>RR<br/>[95 %-KI]</b>        | <b>OR<br/>[95 %-KI]</b> | <b>RD<br/>[95 %-KI]</b> | <b>p-<br/>Wert<sup>a</sup></b> |
| <b>Jegliche TEAE</b>                              |                                                   |                                |                         |                         |                                |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |                          |                          |                           |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
| 119/181<br>(65,8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 86/141<br>(61,0) | 1,08<br>[0,91;<br>1,28]  | 1,23<br>[0,78;<br>1,94]  | 0,05<br>[-0,06;<br>0,15]  | 0,3797 |
| <b>Schwerwiegende TEAE (SUE)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                          |                          |                           |        |
| 4/181<br>(2,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4/141<br>(2,8)   | 0,78<br>[0,20;<br>3,06]  | 0,77<br>[0,19;<br>3,15]  | -0,01<br>[-0,04;<br>0,03] | 0,7203 |
| <b>Schwere TEAE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                          |                          |                           |        |
| 4/181<br>(2,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5/141<br>(3,5)   | 0,62<br>[0,17;<br>2,28]  | 0,61<br>[0,16;<br>2,33]  | -0,01<br>[-0,05;<br>0,02] | 0,4712 |
| <b>TEAE, die zum Therapieabbruch führten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                          |                          |                           |        |
| 3/181<br>(1,7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4/141<br>(2,8)   | 0,58<br>[0,13;<br>2,57]  | 0,58<br>[0,13;<br>2,62]  | -0,01<br>[-0,04;<br>0,02] | 0,4722 |
| <b>TEAE mit Todesfolge</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                          |                          |                           |        |
| 0/181<br>(0,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0/141<br>(0,0)   | 0,78<br>[0,02;<br>39,08] | 0,78<br>[0,02;<br>39,53] | -0,00<br>[-0,00;<br>0,00] | n.b.   |
| <p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Events</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (ohne Strata).</p> <p>Quelle: [8]</p> |                  |                          |                          |                           |        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>In der Studie RVT-901-3004 war eine Dosisreduktion von Tolterodin ER zwar nicht zulässig, wäre bei der eingeschlossenen Patientenpopulation jedoch auch nicht angezeigt gewesen. Gemäß Fachinformation von Tolterodin ER [7] wird eine Dosisreduktion für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass bei Unverträglichkeiten eine Dosisreduktion vorgenommen werden kann [7]. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Unverträglichkeiten nicht mit jeglichen unerwünschten Ereignissen gleichzusetzen sind.</p> <p>Darüber hinaus ist es wichtig zu beachten, dass eine Dosisreduktion zugunsten des Verträglichkeitsprofils mit einer Wirksamkeitsreduktion einhergeht.</p> <p>Bezüglich des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse insbesondere unter Bezugnahme der relevanten Leitlinien wird eine Dosisreduktion von Tolterodin ER zugunsten der Reduktion der Mundtrockenheit nicht empfohlen [9-13]. Darüber hinaus weist der G-BA in der „Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ nur auf die durch Anticholinergika bedingten kognitiven Einschränkungen hin [14]. Insgesamt entspricht eine Dosisreduktion von Tolterodin ER ausschließlich aufgrund von milden bis moderaten unerwünschten Ereignissen nicht dem Versorgungsstandard. Darüber hinaus zeigen van Kerrebroeck et al., 2001 dass die Retardformulierung (ER, extended release) von Tolterodin im Gegensatz zur sofortfreisetzenden Formulierung (IR, immediate release) bereits mit einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkung Mundtrockenheit einhergeht. Signifikant weniger Patienten hatten Mundtrockenheit, die Tolterodin ER erhielten als Patienten, die Tolterodin IR erhielten (<math>p &lt; 0,02</math>) [15]. Darüber hinaus konnte in einem systematischen Review und Netzwerk-Metaanalyse mit 60 RCT zur medikamentösen Behandlung des ÜAB-Syndroms, in Bezug auf die Sicherheit gezeigt werden, dass u.a. Tolterodin ER 4 mg ein geringeres Auftreten von Mundtrockenheit aufwies, wohingegen Tolterodin 2 mg lediglich hinsichtlich Verstopfung ein besseres Auftreten aufwies [16].</p> | <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile                        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass eine Dosisreduktion von Tolterodin zulasten der Wirksamkeit keinen Einfluss auf den Umfang der UEs gehabt hätte. Die implizite Annahme, eine verminderte Wirksamkeit sei im Sinne der Verträglichkeit akzeptabel, führt zu einer Verzerrung der tatsächlichen Nutzen-Schaden-Bilanz.</p> <p>Insgesamt lag eine gute Verträglichkeit sowohl für Vibegron als auch für Tolterodin in den Studien RTV-901-3003 / RVT-901-3004 vor.</p> <p><b>Ein signifikanter und klinisch relevanter geringerer Schaden ist für TEAE auf Ebene des PT Mundtrockenheit nachweisbar</b> (RR = 0,23; 95 %-KI: [0,07; 0,83]; p = 0,0141). Im Vibegron-Behandlungsarm hatten 3 Patienten (1,7 %) dokumentierte Mundtrockenheit im Vergleich zu 10 Patienten (7,1 %) im Tolterodin-Behandlungsarm. Das signifikant und klinische relevant geringere Auftreten des TEAE PT Mundtrockenheit begründet allein schon einen <b>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</b> in der Gesamtpopulation.</p> | <p>der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtbewertung siehe Ausführungen zum Punkt „Ableitung eines Zusatznutzen für Patienten ≥ 65 Jahre“.</p> |
| Teil I,<br>I 3.1,<br>S. 9,<br>Z. 14ff. | <p><b>2. Anmerkung zu Studienpopulation</b></p> <p><b>Übergang von Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004</b></p> <p>In der Nutzenbewertung wird aufgeführt, dass laut Staskin et al., 2021 <a href="#">[17]</a> 587 Patienten aus der Studie RVT-901-3003 die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Extensionsstudie RVT-901-3004 erfüllten. Von den 587 Patienten</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vibegron zur Behandlung von Erwachsenen mit überaktiver Blase zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien RVT-901-3003 und</p>                |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>hätten jedoch 81 Patienten (14 %) ohne weitere Begründung nicht an der Studie RVT-901-3004 teilgenommen.</p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass die Evidenz, die für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron, die Studienunterlagen der Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 und nicht die Publikation von Staskin et al., 2021, darstellt.</p> <p>Aus dem Studienprotokoll der Studie RVT-901-3003 wird ersichtlich, dass vorgesehen war, dass Patienten, die die 12. Woche der Studie RVT-901-3003 abschlossen, die Möglichkeit erhalten sollten an der Studie RVT-901-3004 teilzunehmen, bis die Teilnahme an dieser Studie abgeschlossen war [18]. Dem Studienprotokoll der Studie RVT-901-3004 kann entnommen werden, dass eine Teilnahme von ungefähr 500 Patienten vorgesehen war. Eine Reduktion des Studienpools der Studie RVT-901-3003 (N = 1373 Patienten) auf ungefähr 500 Patienten war vorgesehen, wobei 506 Patienten in die Extensionsstudie übergangen [19].</p> | <p>RVT-901-3004 (Extensionsstudie der Studie RVT-901-3003) heran.</p> <p><b>Unsicherheiten der Studien 3003 und 3004</b></p> <p><i>Eingeschlossene Patientenpopulation in die Studie 3003</i></p> <p>In die Studie 3003 wurden Patientinnen und Patienten mit ÜAB eingeschlossen, die bestimmte Kriterien zu Häufigkeit von Episoden zum imperativen Harndrang, Dranginkontinenz sowie Miktionshäufigkeit erfüllen sollten (siehe Studienbeschreibung). In den aktuellen Leitlinien<sup>1,2,3</sup> ist die Diagnosestellung der ÜAB jedoch nicht an bestimmte Vorgaben zur Anzahl an Miktionen bzw. Episoden mit imperativem Harndrang oder Dranginkontinenz geknüpft. Vielmehr steht laut Leitlinien der Grad der Belastung durch</p> |

<sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2022): Harninkontinenz der Frau, AWMF-Registernummer 015-091, Leitlinienklasse S2k, Stand Dezember 2021, Version 1.0 [online].

[https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091\\_S2k\\_Harninkontinenz-der-Frau\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf)

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al. (2024): Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie, Version 7.1 (update 2024), S2k-Leitlinie [online]. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001\\_S2e\\_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie\\_2024-01\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf)

<sup>3</sup> International Continence Society (2025), Factsheet: Overactive Bladder [online]. <https://www.ics.org/public/factsheets/overactivebladder>

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Für Pierre Fabre ist die Angabe der 587 Patienten, welche laut Staskin et al., 2021 die Einschlusskriterien der Studie RVT-901-3004 erfüllten und von denen nur 506 Patienten in die Studie RVT-901-3004 übergangen nicht nachvollziehbar. Die gescreente und eingeschlossene Patientenpopulation der Studie RVT-901-3004 umfasste 506 Patienten <a href="#">[20]</a>.</p> | <p>die Miktionshäufigkeit für die Patientinnen und Patienten im Vordergrund.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Einschlusskriterien der Studie 3003 in Bezug auf die Miktionshäufigkeit als hinreichend für das Vorliegen einer ÜAB angesehen, da diese insgesamt die Definition der ÜAB gemäß Leitlinien ausreichend abbilden.</p> <p>Darüber hinaus 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 Teilnahme der Studie 3003 ausgeschlossen. Diese Einschränkung entspricht jedoch nicht dem Versorgungsalltag und auch die S2k-Leitlinien<sup>1,2</sup> empfehlen für das vorliegende Patientenkollektiv diese nicht-medikamentösen Maßnahmen.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen bleibt insgesamt unklar, inwieweit diese nicht-medikamentösen Maßnahmen für die Studienpopulation indiziert waren. Zudem können aus den Studienunterlagen keine konkreten Angaben zum Einsatz dieser Maßnahmen vor oder während der Studien 3003 und 3004 entnommen werden.</p> |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In den Studien wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.</p> <p><i>Übergang von Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004</i></p> <p>Für den Übergang der Patientinnen und Patienten von der Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004 ergeben sich folgende Unsicherheiten:</p> <p>Etwa 10 % der 1 518 in die Studie 3003 eingeschlossenen Studienteilnehmenden haben die Studie vorzeitig abgebrochen und hatten keine Möglichkeit in die Extensionsstudie überzugehen. Aus den Studienunterlagen geht zwar hervor, dass die Studienabbrüche in der Studie 3003 zwischen den Studienarmen (Vibegron, Tolterodin und Placebo) vergleichbar häufig auftraten und aus ähnlichen</p> |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Gründen erfolgten (beispielsweise aufgrund der Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme, wegen Lost to Follow-up sowie aufgrund von UEs). Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist keine Beurteilung möglich, ob die Gründe, die bei den Studienteilnehmenden zur Einwilligungsrücknahme geführt haben, zwischen den Studienarmen unterschiedlich waren. Auch wenn der Anteil der Personen mit einer solchen Rücknahme eher niedrig war (2,6 % im Vibegron-Arm, 3,0 % im Tolterodin-Arm, 3,9 % im Placebo-Arm), verbleibt damit eine Unsicherheit, ob eine ungleiche Verteilung der Abbruchgründe zwischen den Studienarmen vorliegt.</p> <p>Zudem war geplant, dass von den Studienteilnehmenden, die die Studie 3003 abgeschlossen hatten, etwa 500 Personen in die Extensionsstudie 3004 übergehen sollten. In der Publikation Staskin et al., 2021<sup>4</sup> wurde berichtet, dass sich 506 von 587 Studienteilnehmenden (ca. 86 %), die als erste die Studie 3003 beendet hatten, für die Teilnahme an der Studie 3004 entschieden haben und auch die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Unter anderem durften die Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie nicht teilnehmen, wenn im vorherigen Studienverlauf neue</p> |

<sup>4</sup> Staskin et al. (2021), 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>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>gesundheitliche Probleme aufgetreten waren, die nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten. Die Vorgabe, dass die weitere Studienteilnahme von der Entscheidung der Patientinnen und Patienten und dem fehlenden Vorliegen eines Ausschlusskriteriums abhing, kann potenziell zu einer Beeinträchtigung der Strukturgleichheit führen, da diese Punkte zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sein können.</p> <p>Für die verbleibenden 14 % der 587 Teilnehmenden der Studie 3003 liegen keine Informationen vor, aus welchen Gründen diese von der Teilnahme an der Extensionsstudie ausgeschlossen wurden (z. B. ob bei diesen Personen neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren) bzw. aus welchen Gründen sie sich gegen die Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden haben. Da diese fehlenden Gründe potenziell informativ sein können, bleibt folglich unklar, ob schlussendlich eine Beeinträchtigung der Strukturgleichheit der Studienarme vorliegt.</p> <p>Insgesamt wird zwar davon ausgegangen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beim Übergang von der Studie 3003 zur Extensionsstudie 3004 nicht in einem Maße beeinträchtigt ist, dass die Ergebnisse nicht für die</p> |



Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile                         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                        |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nutzenbewertung herangezogen werden könnten, jedoch wird auf Basis dieser Unsicherheiten das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. |
| Teil I,<br>I 4.2,<br>S. 39,<br>Z. 1 ff. | <p><b>3. <u>Anmerkung zu Verzerrungspotenzial – Studienebene</u></b></p> <p>In der Nutzenbewertung schätzt das IQWiG das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Extensionsstudie RVT-901-3004 als hoch ein. Hierzu führt das IQWiG folgendes aus: „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.“</p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird basierend auf den folgenden Punkten beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz</li> </ul> | Zum Verzerrungspotential bzw. Unsicherheiten der Studien: Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt „Anmerkung zu Studienpopulation“.                            |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdeckung der Gruppenzuteilung</li> <li>• Verblindung</li> <li>• Ergebnisunabhängige Berichterstattung sowie</li> <li>• Fehlen sonstiger Aspekte</li> </ul> <p>Hinsichtlich des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene stimmt das IQWiG bei vier von fünf Punkten zu. Das hohe Verzerrungspotenzial wird durch das IQWiG anhand des Übergangs in die Extensionsstudie begründet und unter „sonstige Aspekte“ berücksichtigt.</p> <p>Beim Übergang in die Extensionsstudie RVT-901-3004 blieb die Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen aufrechterhalten. In Übereinstimmung mit dem IQWiG sind die demografischen und klinischen Charakteristika in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Darüber hinaus liegt kein Hinweis auf eine systematische unterschiedlich selektionierte Patientenpopulation vor (siehe Punkt 4).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile                     | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                             |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teil I,<br>I 3.2<br>S. 32,<br>Z. 13 | <p><b>4. <u>Anmerkung Verzerrungspotenzial – Endpunktebene</u></b></p> <p>In der Nutzenbewertung schätzt das IQWiG das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch ein. Das IQWiG begründet seine Einschätzung mit Unsicherheiten beim Übergang der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie. Dieser Aspekt wird auf Studienebene aufgeführt und endpunktübergreifend berücksichtigt.</p> <p>Pierre Fabre schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig ein.</p> <p>Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Erhebung und Analyse der Endpunkte in den Dimensionen Mortalität, Morbidität sowie Verträglichkeit erfolgten auf Basis des FAS- bzw. der SAF-Population. Das SAF entspricht der gesamten SAF-Population, da alle randomisierten Patienten dieser Populationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten. Die FAS-Population entspricht dem ITT-Kollektiv. Demnach ist das ITT-Prinzip erfüllt. Es lag ein a priori definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [21]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Entgegen der Einschätzung des IQWiGs liegen keine</p> | <p>Zum Verzerrungspotential bzw. Unsicherheiten der Studien: Siehe Ausführungen zum Punkt „Anmerkung zu Studienpopulation“.</p> |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>sonstigen Aspekte vor, da auch auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt.</p> <p>In der Studie RVT-901-3004 ist die Strukturgleichheit der Studienarme auch nach Übergang in die Extensionsstudie erhalten geblieben. Die Studienabbruchgründe in der Studie RVT-901-3003 sind in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt schlossen 486 Patienten (90,0 %) im Placebo-Behandlungsarm, 502 Patienten (91,8 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 385 Patienten (89,3 %) im Tolterodin-Behandlungsarm die Studie RVT-901-3003 ab. Bei einer geringen Anzahl Patienten der randomisierten Studienteilnehmer (n = 48 [3,2 %]) kam es zum Studienabbruch wegen Einwilligungsrücknahme. In allen drei Behandlungsarmen haben jeweils &lt; 5 % die Studie aufgrund der Einwilligungsrücknahme abgebrochen (Placebo = 21 Patienten [3,9]; Vibegron = 14 Patienten [2,6]; Tolterodin = 13 Patienten [3,0]). Zusammengekommen waren die Abbruchgründe über alle Behandlungsarme ähnlich verteilt.</p> |                                                     |

Tabelle 3: Gründe für Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RVT-901-3003 (basierend auf der randomisierten Population)

| <b>RVT-901-3003</b>                                                                                                                        | <b>Placebo<br/>N = 540<br/>n (%)</b> | <b>Vibegron<br/>N = 547<br/>n (%)</b> | <b>Tolterodin<br/>N = 431<br/>n (%)</b> | <b>Insgesamt<br/>N = 1518<br/>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Studie abgeschlossen                                                                                                                       | 486 (90,0)                           | 502 (91,8)                            | 385 (89,3)                              | 1373 (90,4)                             |
| Studienabbruch                                                                                                                             | 54 (10,0)                            | 45 (8,2)                              | 46 (10,7)                               | 145 (9,6)                               |
| Rücknahme der Einwilligung                                                                                                                 | 21 (3,9)                             | 14 (2,6)                              | 13 (3,0)                                | 48 (3,2)                                |
| Lost to follow-up                                                                                                                          | 14 (2,6)                             | 15 (2,7)                              | 10 (2,3)                                | 39 (2,6)                                |
| UE                                                                                                                                         | 6 (1,1)                              | 8 (1,5)                               | 13 (3,0)                                | 27 (1,8)                                |
| Andere                                                                                                                                     | 8 (1,5)                              | 6 (1,1)                               | 3 (0,7)                                 | 17 (1,1)                                |
| Mangelnde Wirksamkeit                                                                                                                      | 3 (0,6)                              | 0                                     | 1 (0,2)                                 | 4 (0,3)                                 |
| Durch PI zurückgezogen                                                                                                                     | 1 (0,2)                              | 0                                     | 3 (0,7)                                 | 4 (0,3)                                 |
| Protokollverletzung                                                                                                                        | 0                                    | 2 (0,4)                               | 1 (0,2)                                 | 3 (0,2)                                 |
| Durch Sponsor zurückgezogen                                                                                                                | 1 (0,2)                              | 0                                     | 1 (0,2)                                 | 2 (0,1)                                 |
| Tod                                                                                                                                        | 0                                    | 0                                     | 1 (0,2)                                 | 1 (0,1)                                 |
| n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI = Principal investigator; UE = unerwünschtes Ereignis |                                      |                                       |                                         |                                         |
| Quelle: <a href="#">[22]</a>                                                                                                               |                                      |                                       |                                         |                                         |

Somit liegt kein Hinweis auf eine behandlungsabhängige Verzerrung bzw. systematische Unterschiede vor. Darüber hinaus bleiben die primären Analysen, die

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                 | <p>auf der ITT-Population beruhen, wegen der geringen Anzahl an Patienten (&lt; 5 %) hiervon unbeeinflusst.</p> <p>Darüber hinaus bedarf es gemäß (EU) No 536/2014 Artikel 28 (3) keiner Begründung für die Einwilligungsrücknahme im Rahmen einer klinischen Studie [23]. Im Rahmen der Studie RVT-901-3003 wurde keine Begründung für die Rücknahme der Einwilligung gefordert [18].</p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Extensionsstudie RVT-901-3004 vor dem Hintergrund der geringen Abbruchraten sowie der Erfassung der Abbruchgründe in der Studie RVT-901-3003 vollständig gegeben ist.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem IQWiG sind die demographischen und klinischen Charakteristiken in beiden Behandlungsarmen der Extensionsstudie RVT-901-3004 vergleichbar.</p> <p>Die Patienten, die aus der Studie RVT-901-3003 in die Studie RVT-901-3004 übergingen, waren überwiegend weiblich (Vibegron = 78 % bzw. Tolterodin = 79 %) und kaukasisch. Im Mittel lag das Alter bei 62 Jahren bzw. 61 Jahren. Etwa 80 % hatten zu Baseline Dranginkontinenz. Ein Anteil von 18,8 % der Patientinnen und Patienten im Vibegron-Behandlungsarm und 16,9 % im Tolterodin-Behandlungsarm hat innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie Anticholinergika oder Beta-3-Agonisten eingenommen (siehe Anhang I). Darüber hinaus hatten die Patienten im Vibegron-Behandlungsarm sowie im Tolterodin-Behandlungsarm zu</p> |                                                         |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Woche 12 der Studie RVT-901-3004 (entspricht dem Studienende der Studie RVT901-3003) eine vergleichbare ÜAB-Symptomlast mit im Mittel (SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,22 (1,989) Gesamtinkontinenz-Episoden bzw. 1,28 (1,810) Gesamtinkontinenz-Episoden,</li> <li>• 1,02 (1,641) Dranginkontinenz-Episoden bzw. 1,04 (1,623) Dranginkontinenz-Episoden,</li> <li>• 4,82 (4,572) Episoden mit imperativem Harndrang bzw. 5,67 (4,958) Episoden mit imperativem Harndrang</li> <li>• Durchschnittliche Miktionsfrequenz von 9,11 (3,382) Miktionen bzw. 9,59 (3,817) Miktionen</li> <li>• Durchschnittliche Nykturiefrequenz von 0,97 (0,978) bzw. 1,19 (1,188).</li> </ul> <p>Darüber hinaus wiesen die Patienten in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare ÜAB-Symptomlast auf mit einem OAB-q LF Gesamtscore von im Mittel (SD) 79,83 (21,616) unter Vibegron und 79,56 (21,719) im Tolterodin-Behandlungsarm (siehe Modul 4A).</p> <p>Zusammengenommen ist aus Sicht von Pierre Fabre das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.</p> |                                                     |

| Seite,<br>Zeile                         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Teil I</p> <p>S. 45</p> <p>Z. 17</p> | <p><b>5. <u>Anmerkung zum Endpunkt Gesamtinkontinenz</u></b></p> <p>Zu nachfolgender Aussage wird Stellung genommen:</p> <p><i>„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.“</i></p> | <p><i>Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie</i></p> <p>In den beiden Studien 3003 und 3004 wurde die Anzahl der Miktionen, der Episoden mit imperativem Harndrang, Inkontinenz sowie Dranginkontinenz und der Nykturien von den Patientinnen und Patienten in Miktionsstagebüchern jeweils 7 Tage vor den Visiten dokumentiert. Anhand der Aufzeichnungen wurde dann daraus der mittlere Wert pro 24 Stunden berechnet.</p> <p>Im Modul 4 legt der pharmazeutische Unternehmer neben den prädefinierten Auswertungen zur Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline auch verschiedene Responderanalysen vor, die zum Teil prädefiniert und zum Teil post hoc durchgeführt wurden. Vor dem Hintergrund, dass sich die vorgelegten Responseschwellen zwischen den</p> |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„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. <del>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 ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</del>“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz in der Dimension Morbidität schweren Symptomen entsprechen. Auch die aktuelle deutsche Leitlinie zur Harninkontinenz der Frau führt auf, dass „die Harninkontinenz der Frau [...] zu den häufigsten Krankheitsbildern [im] Fach und bei hoher Prävalenz ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem für Frauen aller Altersklassen darstellt“ [9].</p> <p>Pierre Fabre sieht entgegen der Einschätzung vom IQWiG die Reduktion der mittleren Inkontinenz-Episode im Behandlungsverlauf als bedeutend für den Patienten an.</p> <p>Unter Vibegron zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h mit LS-MWD = -0,48 (95 %-KI: [-0,84; -0,12]; p = 0,0092) zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zu Tolterodin. Zu Baseline wurden durchschnittlich 3,1 Gesamtinkontinenz-Episoden im Vibegron-Behandlungsarm und 2,9 Gesamtinkontinenz-Episoden im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst. Die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline lag bei -2,1 Gesamtinkontinenz-Episoden bzw. -1,6 Gesamtinkontinenz-Episoden. Insgesamt wurden die Gesamtinkontinenz-Episoden</p> | <p>Endpunkten mitunter unterscheiden und die Rationale für die Wahl der jeweiligen Responseschwellen nicht vorliegt, werden für die Endpunkte Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie ausschließlich die stetigen Analysen herangezogen.</p> <p>Bei den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Jedoch lässt sich aus den dazugehörigen Effektschätzern und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen nicht ableiten, dass mit dem mittleren Unterschied von jeweils einer halben Inkontinenz-Episode zwischen den beiden Behandlungsarmen klinisch relevante Effekte vorliegen. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Seite,<br>Zeile            | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | <p>in beiden Behandlungsarmen reduziert. Unter Vibegron kam es zu einer signifikant wirksameren Reduktion als im Tolterodin-Behandlungsarm.</p> <p>Auch die Responderanalysen mit einer Reduktion um <math>\geq 50\%</math> zum Behandlungsende unterstützen die Einschätzung von Pierre Fabre. Dabei wird ersichtlich, dass im Vibegron-Behandlungsarm signifikant mehr Patienten (103 Patienten [67,8 %]) eine Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um <math>\geq 50\%</math> als im Tolterodin-Behandlungsarm (66 Patienten [55,0 %]) hatten (RR = 1,20; 95 %-KI: [0,99; 1,45]; p = 0,0446).</p> <p>Insgesamt ist Pierre Fabre der Auffassung, dass die Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden unter Vibegron zu einer mehr als geringfügigen Verbesserung des schweren Symptoms der Gesamtinkontinenz führt und dies einen <b>geringen Zusatznutzen</b> belegt.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Teil I<br>I 4.4<br>S. 46f. | <p><b>6. <u>Anmerkung zu Subgruppen und andere Effektmodifikatoren</u></b></p> <p>In der Nutzenbewertung wird angemerkt, dass Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt werden, „wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt“.</p> <p>Dabei führt das IQWiG folgendes aus: „Für Patientinnen und Patienten <math>\geq 65</math> Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Es zeigt sich ausschließlich für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“, welche als mehr als geringfügig erachtet wird. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich dabei eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die</p> |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Vergleich zu Tolterodin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin für diese Patientengruppe.“</i></p> <p>Pierre Fabre teilt die Einschätzung des IQWiG im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für die Teilpopulation von Patienten <math>\geq 65</math> Jahren.</p> <p>Darüber hinaus sieht Pierre Fabre noch weitere Vorteile für Vibegron für Patienten im Alter <math>\geq 65</math> Jahren im Endpunkt Morbidität Wahrnehmung der Symptome. Eine Verbesserung der Wahrnehmung der Symptome (ermittelt anhand des Symptom Bother Scores) konnte zu Woche 52 in der Teilpopulation der Patienten im Alter <math>\geq 65</math> Jahre unter Vibegron bei 69 Patienten (81,2 %) häufiger nachgewiesen werden als unter Tolterodin bei 38 Patienten (61,3 %) (RR = 1,32; 95 %-KI: [1,06; 1,65]; p = 0,0077). Mittels des Symptom Bother Scores wird die Wahrnehmung der Symptome des ÜAB-Syndroms erfasst. Die Symptomatik des ÜAB-Syndroms erfasst schwere Symptome, die die Patienten in ihrer Lebensqualität stark beeinflussen. Die Symptomatik des ÜAB-Syndroms umfasst die Symptome imperativer Harndrang, Dranginkontinenz, Nykturie und erhöhte Miktionsfrequenz, die anhand des patientenberichteten Endpunkts Wahrnehmung der Symptome erfasst wird.</p> <p>Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit teilt Pierre Fabre die Einschätzung des IQWiG nicht. Aus Sicht von Pierre Fabre ergibt sich aufgrund des Vorliegens einer RCT, d. h. Evidenz der höchsten Stufe 1b und des niedrigen</p> | <p>Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> <p>Zum Verzerrungspotential: Siehe Ausführungen zum Punkt „Anmerkung zu Studienpopulation“.</p> |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene hinsichtlich der Aussagekraft ein <b>Hinweis</b> für einen Zusatznutzen (siehe Punkt 3).</p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass sich für den Endpunkt Wahrnehmung der Symptome für Patienten <math>\geq 65</math> Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin zeigt. Es ergibt sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin für diese Patientengruppe.</p> | <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtbewertung siehe Ausführungen zum Punkt „Ableitung eines Zusatznutzen für Patienten <math>\geq 65</math> Jahre“.</p> |

| Seite,<br>Zeile               | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                       |                                   |                                  |                                     |                                         |                        |  |     |                |                                   |                                  |                |                                   |                                  |                                     |                                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|--|-----|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teil I,<br>S. 38,<br>Z. 5 ff. | <p><b>7. <u>Anmerkung zu zusätzlichen Analysen – PGI-Control</u></b></p> <p>Zur nachfolgenden Aussage wird Stellung genommen:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Tabelle 4 Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung im PGI-Control (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.</i></p> <table><tr><th colspan="3">Vibegron<br/>(N=176)</th><th colspan="3">Tolterodin<br/>(N=136)</th><th colspan="2">Vibegron<br/>Tolterodin</th><th>vs.</th></tr><tr><th>n<sup>a</sup></th><th>MW<br/>(SD)<br/>bei<br/>Baseli<br/>ne</th><th>LS-MW<br/>(SE)<br/>Veränder<br/>ung</th><th>n<sup>a</sup></th><th>MW<br/>(SD)<br/>bei<br/>Baseli<br/>ne</th><th>LS-MW<br/>(SE)<br/>Veränder<br/>ung</th><th>Untersch<br/>ied<br/>LS-MWD<br/>[95 %-</th><th>Untersch<br/>ied<br/>SMD<br/>[95 %-<br/>KI]</th><th></th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> | Vibegron<br>(N=176)                                     |                       |                                   | Tolterodin<br>(N=136)            |                                     |                                         | Vibegron<br>Tolterodin |  | vs. | n <sup>a</sup> | MW<br>(SD)<br>bei<br>Baseli<br>ne | LS-MW<br>(SE)<br>Veränder<br>ung | n <sup>a</sup> | MW<br>(SD)<br>bei<br>Baseli<br>ne | LS-MW<br>(SE)<br>Veränder<br>ung | Untersch<br>ied<br>LS-MWD<br>[95 %- | Untersch<br>ied<br>SMD<br>[95 %-<br>KI] |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <p>Für den PGI-Control lagen im Modul 4 keine Ergebnisse vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar im Stellungnahmeverfahren zusätzliche Analysen zum PGI-Control vorgelegt, diese hätten jedoch bereits im Dossier eingereicht werden können, sodass die stetigen Daten aus dem Studienbericht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Insgesamt zeigt sich für den PGI-Control kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> |
| Vibegron<br>(N=176)           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                         | Tolterodin<br>(N=136) |                                   |                                  | Vibegron<br>Tolterodin              |                                         | vs.                    |  |     |                |                                   |                                  |                |                                   |                                  |                                     |                                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| n <sup>a</sup>                | MW<br>(SD)<br>bei<br>Baseli<br>ne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | LS-MW<br>(SE)<br>Veränder<br>ung                        | n <sup>a</sup>        | MW<br>(SD)<br>bei<br>Baseli<br>ne | LS-MW<br>(SE)<br>Veränder<br>ung | Untersch<br>ied<br>LS-MWD<br>[95 %- | Untersch<br>ied<br>SMD<br>[95 %-<br>KI] |                        |  |     |                |                                   |                                  |                |                                   |                                  |                                     |                                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                         |                       |                                   |                                  |                                     |                                         |                        |  |     |                |                                   |                                  |                |                                   |                                  |                                     |                                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                            |            |                |              |            |                                         |                            |                                                         |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|--------------|------------|-----------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|--|--|
| Seite,<br>Zeile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> |            |                |              |            |                                         |                            | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                            |            | zu<br>Baseline |              |            | zu<br>Baseline                          | KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> |                                                         |  |  |
| Zum Zeitpunkt Woche 52 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |            |                |              |            |                                         |                            |                                                         |  |  |
| 166                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3,3<br>(0,9)                                                                                                                                                                               | -1,0 (0,1) | 134            | 3,2<br>(0,8) | -1,0 (0,1) | -0,01<br>[-0,20;<br>0,17]<br><br>0.8760 | -0,02<br>[-0,25;<br>0,21]  |                                                         |  |  |
| Über die Zeit <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                            |            |                |              |            |                                         |                            |                                                         |  |  |
| 176                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3,3<br>(0,9)                                                                                                                                                                               | -0,9 (0,1) | 136            | 3,2<br>(0,8) | -0,8 (0,1) | -0,10<br>[-0,23;<br>0,04]<br><br>0,1519 | -0,16<br>[-0,39;<br>0,06]  |                                                         |  |  |
| KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g<br>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten OAB-Typ und Geschlecht zugrunde.<br>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.<br>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zum Zeitpunkt und der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer |                                                                                                                                                                                            |            |                |              |            |                                         |                            |                                                         |  |  |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite, Zeile                                                 | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                         |                       |                         |                     |  |  |       |                                   |                                   |                 |                 |                 |                     |                                                              |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|--|--|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
|                                                              | <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                         |                         |                       |                         |                     |  |  |       |                                   |                                   |                 |                 |                 |                     |                                                              |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                              | <div><p>weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.<br/>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.<br/>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.<br/>d: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p></div> <p>Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung im Globalen Patienteneindruck der Blasenkontrolle (mittels PGI-Control)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.</p> <table><tr><th></th><th>Vibegron<br/>(N=176)</th><th>Tolterodin<br/>(N=136)</th><th colspan="4">Vibegron vs. Tolterodin</th></tr><tr><th>Woche</th><th>Patienten mit Ereignis<br/>m/n (%)</th><th>Patienten mit Ereignis<br/>m/n (%)</th><th>RR<br/>[95 %-KI]</th><th>OR<br/>[95 %-KI]</th><th>RD<br/>[95 %-KI]</th><th>p-Wert<sup>a</sup></th></tr><tr><td colspan="7">Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung</td></tr></table> |                                                         | Vibegron<br>(N=176)     | Tolterodin<br>(N=136) | Vibegron vs. Tolterodin |                     |  |  | Woche | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%) | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%) | RR<br>[95 %-KI] | OR<br>[95 %-KI] | RD<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>a</sup> | Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                              | Vibegron<br>(N=176)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tolterodin<br>(N=136)                                   | Vibegron vs. Tolterodin |                       |                         |                     |  |  |       |                                   |                                   |                 |                 |                 |                     |                                                              |  |  |  |  |  |  |  |
| Woche                                                        | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%)                       | RR<br>[95 %-KI]         | OR<br>[95 %-KI]       | RD<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>a</sup> |  |  |       |                                   |                                   |                 |                 |                 |                     |                                                              |  |  |  |  |  |  |  |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                         |                         |                       |                         |                     |  |  |       |                                   |                                   |                 |                 |                 |                     |                                                              |  |  |  |  |  |  |  |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                  |                      |                      |                        |        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------------|--------|-----------------------------------------------------|--|
|                 | Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                  |                      |                      |                        |        |                                                     |  |
|                 | 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 123/166<br>(74,1) | 95/134<br>(70,9) | 1,05<br>[0,91; 1,20] | 1,18<br>[0,70; 1,97] | 0,03<br>[-0,07; 0,13]  | 0,5428 |                                                     |  |
|                 | Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                  |                      |                      |                        |        |                                                     |  |
|                 | 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6/166<br>(3,6)    | 10/134<br>(7,46) | 0,49<br>[0,18; 1,29] | 0,46<br>[0,16; 1,31] | -0,03<br>[-0,08; 0,02] | 0,1448 |                                                     |  |
|                 | KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; PGI-Control = Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz<br>Veränderungen des PGI-Control von höchstens -1 wurden als Verbesserung gewertet, Werte von mindestens 1 wurden als Verschlechterung gewertet.<br>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten OAB-Typ und Geschlecht zugrunde. |                   |                  |                      |                      |                        |        |                                                     |  |



Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                 | <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.<br/>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der PGI-Control wird vom Patienten selbst auf einer 5-Punkte-Skala von „kompletter Kontrolle“ bis „keine Kontrolle“ berichtet und gibt unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome wieder. Der Patient schätzte die globale Veränderung der Kontrolle im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 5-Punkte-Skala ein. Die 5-Punkte-Skala wurde bei der Baseline-Visite, bei den Visiten zu Woche 4, 8 und 12 sowie bei den Visiten zu Woche 24 und 52 erhoben. Eine Analyse der Veränderung des PGI-Control im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline wird für den Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert. Das IQWiG hat mit den Angaben aus dem CSR gearbeitet. Da hierfür jedoch keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung standen, konnte daher nicht das passende gemischte Modell mit Messwiederholungen (MMRM) verwendet werden. Deswegen stellt Pierre Fabre diese ergänzend dar. Zudem wird eine Responderanalyse mit dem Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung und ohne Verschlechterung dargestellt. Dabei werden Veränderungen des PGI-Control von -1 als Verbesserung gewertet und Veränderungen von mindestens 1 als Verschlechterung gewertet. Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt PGI-Control sind in Anhang I dargestellt.</p> |                                                         |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile                | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |                     |                                                       |                    |                     |                                                       |                             |  |  |  |  |  |                |        |          |        |        |          |                                |  |  |  |  |  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|--|--|--|--|--|----------------|--------|----------|--------|--------|----------|--------------------------------|--|--|--|--|--|
|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                     |                                                       |                    |                     |                                                       |                             |  |  |  |  |  |                |        |          |        |        |          |                                |  |  |  |  |  |
| Teil II,<br>S. 14,<br>Z. 1 ff. | <p><b>8. <u>Anmerkung zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Zu folgender Aussage wird Stellung genommen:</p> <p>„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.“</p> | <p>Für Erwachsene mit überaktiver Blase ergeben sich folgende Kosten der Arzneimittel.</p> <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Packungsgröße</th><th>Kosten (Apothekenabgabepreis)</th><th>Rabatt § 130 SGB V</th><th>Rabatt § 130a SGB V</th><th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th></tr><tr><td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td>Vibegron 75 mg</td><td>90 FTA</td><td>159,61 €</td><td>1,77 €</td><td>8,21 €</td><td>149,63 €</td></tr><tr><td colspan="6">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td></tr></table> | Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße       | Kosten (Apothekenabgabepreis)                         | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Zu bewertendes Arzneimittel |  |  |  |  |  | Vibegron 75 mg | 90 FTA | 159,61 € | 1,77 € | 8,21 € | 149,63 € | Zweckmäßige Vergleichstherapie |  |  |  |  |  |
| Bezeichnung der Therapie       | Packungsgröße                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kosten (Apothekenabgabepreis)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rabatt § 130 SGB V       | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |                    |                     |                                                       |                             |  |  |  |  |  |                |        |          |        |        |          |                                |  |  |  |  |  |
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                     |                                                       |                    |                     |                                                       |                             |  |  |  |  |  |                |        |          |        |        |          |                                |  |  |  |  |  |
| Vibegron 75 mg                 | 90 FTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 159,61 €                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,77 €                   | 8,21 €              | 149,63 €                                              |                    |                     |                                                       |                             |  |  |  |  |  |                |        |          |        |        |          |                                |  |  |  |  |  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                     |                                                       |                    |                     |                                                       |                             |  |  |  |  |  |                |        |          |        |        |          |                                |  |  |  |  |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                       |         |         |        |        |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------|---------|--------|--------|---------|
| <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>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. <u>Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.</u> <del>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.</del></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Pierre Fabre ist der Auffassung, dass die in Modul 3A aufgeführten Kosten für die GKV korrekt dargestellt sind. Für die Wirkstoffe Darifenacin und Solifenacin sind in der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2025) keine Präparate mit Herstellerrabatt verfügbar, sodass die Berechnung anhand eines Präparats auf Festbetragsniveau angemessen ist. Für Solifenacin existiert lediglich ein Arzneimittel mit Herstellerrabatt, welches eine andere Darreichungsform und kaum Marktrelevanz hat, sowie vermutlich hauptsächlich bei Kindern zum Einsatz kommt, weshalb es nicht für eine Berechnung der Jahrestherapiekosten geeignet ist.</p> <p>Für die Wirkstoffe Fesoterodin, Tolterodin und Trosipiumchlorid liegen Herstellerrabatte ausschließlich bei Präparaten mit Preisen über Festbetragsniveau oder bei unwirtschaftlichen Packungsgrößen vor, bei denen es sich zum Teil um Reimporte mit niedrigem Marktanteil handelt. Angesichts dessen sieht Pierre Fabre es als gerechtfertigt an, die Jahrestherapiekosten anhand der jeweils wirtschaftlichsten Packungsgröße mit einem Präparat auf Festbetragsniveau zu berechnen.</p> | <p>Darifenacin 7,5 mg<sup>5</sup></p> | 98 RET  | 57,55 € | 1,77 € | 3,66 € | 52,12 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Darifenacin 15 mg <sup>5</sup>        | 98 RET  | 69,10 € | 1,77 € | 4,57 € | 62,76 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Desfesoterodin 3,5 mg <sup>5</sup>    | 98 RET  | 56,08 € | 1,77 € | 0,00 € | 54,31 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Desfesoterodin 7 mg <sup>5</sup>      | 98 RET  | 67,13 € | 1,77 € | 0,00 € | 65,36 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fesoterodin 4 mg <sup>5</sup>         | 100 RET | 57,45 € | 1,77 € | 3,65 € | 52,03 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fesoterodin 8 mg <sup>5</sup>         | 100 RET | 68,85 € | 1,77 € | 4,55 € | 62,53 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mirabegron 50 mg <sup>5</sup>         | 100 RET | 63,75 € | 1,77 € | 0,00 € | 61,98 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Propiverin 30 mg <sup>5</sup>         | 98 HVW  | 60,42 € | 1,77 € | 0,00 € | 58,65 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Propiverin 45 mg <sup>5</sup>         | 98 HVW  | 67,26 € | 1,77 € | 0,00 € | 65,49 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Solifenacin 5 mg <sup>5</sup>         | 90 FTA  | 53,85 € | 1,77 € | 3,36 € | 48,72 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Solifenacin 10 mg <sup>5</sup>        | 90 FTA  | 64,36 € | 1,77 € | 4,20 € | 58,39 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tolterodin 4 mg <sup>5</sup>          | 98 HVW  | 60,77 € | 1,77 € | 3,91 € | 55,09 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trosipiumchlorid 30 mg <sup>5</sup>   | 100 FTA | 54,39 € | 1,77 € | 3,41 € | 49,21 € |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trosipiumchlorid 45 mg <sup>5</sup>   | 100 FTA | 60,33 € | 1,77 € | 3,88 € | 54,68 € |
| <p>Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HVW = Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; RET = Retard-Tablette; SUS = Suspension</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                       |         |         |        |        |         |

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025                    |

---

<sup>5</sup> Festbetrag

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). **Vibegron (überaktive Blase) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V** [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8521/2025-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Vibegron\\_D-1116.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8521/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vibegron_D-1116.pdf); 2025.
2. Pierre Fabre Pharma.: **Obgemsä**. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>; Stand 2025.
3. Hampel C, Hubbe M: **Programm des 17. Arbeitstreffens des Forum Urodynamicum e. V.** <https://www.forum-urodynamicum.de/asset/pdf/Programm-06.pdf>; 2006.
4. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W *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.
5. King J, Walker A, Aikin D, Haag-Molkenteller C, Kankam M: **Pharmacokinetics and Safety of Vibegron 75 mg Administered as an Intact or Crushed Tablet in Healthy Adults.** *Clin Pharmacol Drug Dev* 2022, **11**(11):1349-1355.
6. Chastek B, Carrera A, Landis C, Snyder D, Abedinzadeh L, Bancroft T, Nesheim J, Kennelly M, Staskin D: **Comparative analysis of real-world adherence and persistence patterns with vibegron, mirabegron, and anticholinergics in patients with overactive bladder: A retrospective claims study.** *Neurourol Urodyn* 2024, **43**(7):1504-1513.
7. 1 A Pharma.: **Tolterodin.** [https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim\\_assets/doc\\_de-de\\_24110551029.pdf](https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110551029.pdf); Stand 2022.
8. Pierre Fabre.: **Zusatzanalysen Studie RVT-901-3004.** . 2024.
9. 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.: **Harninkontinenz der Frau AWMF-Registernummer 015-091 Leitlinienklasse S2k Stand Dezember 2021 Version 1.0.** [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l\\_S2k\\_Harninkontinenz-der-Frau\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf); 2022.
10. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie uG, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften.: **Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie Version: Nr. 7.1 (update 2024) S2k-Leitlinie.** [https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l\\_S2e\\_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie\\_2024-01\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf); 2024.
11. European Association of Urology.: **Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms.** <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2024.pdf>; 2024.
12. European Association of Urology.: **Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS).** <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2024.pdf>; 2024.
13. Cameron AP, Chung DE, Dielubanza EJ, Enemchukwu E, Ginsberg DA, Helfand BT, Linder BJ, Reynolds WS, Rovner ES, Souter L *et al*: **The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder.** *J Urol* 2024, **212**(1):11-20.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der**

- wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2024-B-267-z Vibegron <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8523/2025-03-01-Informationen-zVT-Vibegron-D-1116.pdf>; 2025.
15. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A: **Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder.** *Urology* 2001, **57**(3):414-421.
  16. He W, Huang G, Cui W, Tian Y, Sun Q, Zhao X, Zhao Y, Li D, Liu X: **Comparative assessment of efficacy and safety of approved oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis.** *Int Braz J Urol* 2023, **49**(5):535-563.
  17. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN: **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).** *Journal of urology* 2021, **205**(5):1421-1429.
  18. Urovant Sciences GmbH: **CLINICAL STUDY PROTOCOL (RVT-901-3003) - 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.** 2018.
  19. Urovant Sciences GmbH.: **CLINICAL STUDY PROTOCOL (RVT-901-3004) - 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.** . 2019.
  20. Urovant Sciences GmbH.: **CLINICAL STUDY REPORT (RVT-901-3004) - 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.** . 2019.
  21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). **Allgemeine Methoden Version 7.0.** [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf); 2023.
  22. Urovant Sciences GmbH: **CLINICAL STUDY REPORT (RVT-901-3003) - 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.** 2019.
  23. Europäisches Parlament und Europäischer Rat.: **REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.** <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>; 2014.

Anhang I zur Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zu  
Vibegron – 2025-03-01-D-1116 (Überaktive Blase)

Stand: 15.03.2024

Inhalt

1. Subgruppenanalysen – Studie RVT-901-3004 ..... 2

    Endpunkt Morbidität: PGI-Control ..... 2

2. Baseline-Charakteristika .....5

    Vorherige medikamentöse Therapie..... 5

## 1. Subgruppenanalysen – Studie RVT-901-3004

### Endpunkt Morbidität: PGI-Control

Tabelle 1: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Veränderung im Globalen Patienteneindruck der Blasenkontrolle (mittels Patient Global Impression of Control, PGI-Control)" zum Zeitpunkt 52 Wochen aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen Population

|                                                                                                                          | Vibegron (N=176)                  | Tolterodin (N=136)                | Vibegron vs. Tolterodin |                    |                     |        |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|--------|---------------------------------|
| Subgruppen-Kategorie                                                                                                     | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%) | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%) | RR<br>[95 %-KI]         | OR<br>[95 %-KI]    | RD<br>[95 %-KI]     | p-Wert | p-Wert Interaktion <sup>b</sup> |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; Alterskategorie 1                                          |                                   |                                   |                         |                    |                     |        |                                 |
| <40 Jahre                                                                                                                | 8/11 (72,7)                       | 5/10 (50,0)                       | 1,45 [0,71; 2,98]       | 2,67 [0,43; 16,39] | 0,23 [-0,18; 0,63]  | 0,2959 | 0,2586                          |
| ≥40 bis <55 Jahre                                                                                                        | 20/29 (69,0)                      | 15/25 (60,0)                      | 1,15 [0,77; 1,72]       | 1,48 [0,48; 4,55]  | 0,09 [-0,17; 0,35]  | 0,4955 |                                 |
| ≥55 bis <65 Jahre                                                                                                        | 28/41 (68,3)                      | 30/37 (81,1)                      | 0,84 [0,65; 1,09]       | 0,50 [0,18; 1,44]  | -0,13 [-0,32; 0,06] | 0,1994 |                                 |
| ≥65 bis <75 Jahre                                                                                                        | 51/65 (78,5)                      | 31/46 (67,4)                      | 1,16 [0,92; 1,48]       | 1,76 [0,75; 4,14]  | 0,11 [-0,06; 0,28]  | 0,1929 |                                 |
| ≥75 Jahre                                                                                                                | 16/20 (80,0)                      | 14/16 (87,5)                      | 0,91 [0,69; 1,22]       | 0,57 [0,09; 3,61]  | -0,08 [-0,31; 0,16] | 0,5541 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; Alterskategorie 2                                          |                                   |                                   |                         |                    |                     |        |                                 |
| <65 Jahre                                                                                                                | 56/81 (69,1)                      | 50/72 (69,4)                      | 1,00 [0,81; 1,23]       | 0,99 [0,50; 1,96]  | -0,00 [-0,15; 0,14] | 0,9672 | 0,5463                          |
| ≥65 Jahre                                                                                                                | 67/85 (78,8)                      | 45/62 (72,6)                      | 1,09 [0,90; 1,31]       | 1,41 [0,66; 3,02]  | 0,06 [-0,08; 0,20]  | 0,3818 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; Ethnie                                                     |                                   |                                   |                         |                    |                     |        |                                 |
| Kaukasisch                                                                                                               | 99/130 (76,2)                     | 68/96 (70,8)                      | 1,08 [0,92; 1,26]       | 1,31 [0,72; 2,39]  | 0,05 [-0,06; 0,17]  | 0,3691 | 0,4399                          |
| Andere                                                                                                                   | 24/36 (66,7)                      | 27/38 (71,0)                      | 0,94 [0,69; 1,28]       | 0,81 [0,30; 2,18]  | -0,04 [-0,25; 0,17] | 0,6857 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; Geschlecht                                                 |                                   |                                   |                         |                    |                     |        |                                 |
| Männlich                                                                                                                 | 24/37 (64,9)                      | 17/29 (58,6)                      | 1,11 [0,75; 1,63]       | 1,30 [0,48; 3,55]  | 0,06 [-0,17; 0,30]  | 0,6065 | 0,7436                          |
| Weiblich                                                                                                                 | 99/129 (76,7)                     | 78/105 (74,3)                     | 1,03 [0,89; 1,20]       | 1,14 [0,63; 2,08]  | 0,02 [-0,09; 0,14]  | 0,6637 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; Benigne Prostatahyperplasie (BPH), nur männliche Patienten |                                   |                                   |                         |                    |                     |        |                                 |
| Nein                                                                                                                     | 17/23 (73,9)                      | 10/21 (47,6)                      | 1,55 [0,93; 2,58]       | 3,12 [0,88; 11,04] | 0,26 [-0,02; 0,54]  | 0,0769 | 0,0114                          |



|                                                                                                                                 | Vibegron (N=176)               | Tolterodin (N=136)             | Vibegron vs. Tolterodin |                    |                      |        |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|--------|---------------------------------|
| Subgruppen-Kategorie                                                                                                            | Patienten mit Ereignis m/n (%) | Patienten mit Ereignis m/n (%) | RR [95 %-KI]            | OR [95 %-KI]       | RD [95 %-KI]         | p-Wert | p-Wert Interaktion <sup>b</sup> |
| Ja                                                                                                                              | 7/14 (50,0)                    | 7/8 (87,5)                     | 0,57 [0,32; 1,03]       | 0,14 [0,01; 1,49]  | -0,38 [-0,72; -0,03] | 0,0857 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten |                                |                                |                         |                    |                      |        |                                 |
| Nein                                                                                                                            | 104/140 (74,3)                 | 87/120 (72,5)                  | 1,02 [0,88; 1,19]       | 1,10 [0,63; 1,90]  | 0,02 [-0,09; 0,13]   | 0,7456 | 0,3862                          |
| Ja                                                                                                                              | 19/26 (73,1)                   | 8/14 (57,1)                    | 1,28 [0,77; 2,13]       | 2,04 [0,52; 8,00]  | 0,16 [-0,15; 0,47]   | 0,3109 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; Vorherige Einnahme von Beta-3 Agonisten in den letzten 12 Monaten |                                |                                |                         |                    |                      |        |                                 |
| Nein                                                                                                                            | 115/157 (73,2)                 | 86/124 (69,3)                  | 1,06 [0,91; 1,23]       | 1,21 [0,72; 2,04]  | 0,04 [-0,07; 0,15]   | 0,4735 | 0,7030                          |
| Ja                                                                                                                              | 8/9 (88,9)                     | 9/10 (90,0)                    | 0,99 [0,72; 1,35]       | 0,89 [0,05; 16,66] | -0,01 [-0,29; 0,27]  | 0,9389 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verbesserung; ÜAB-Typ                                                           |                                |                                |                         |                    |                      |        |                                 |
| Nass                                                                                                                            | 104/134 (77,6)                 | 72/104 (69,2)                  | 1,12 [0,96; 1,31]       | 1,54 [0,86; 2,76]  | 0,08 [-0,03; 0,20]   | 0,1448 | 0,0542                          |
| Trocken                                                                                                                         | 19/32 (59,4)                   | 23/30 (76,7)                   | 0,77 [0,55; 1,10]       | 0,44 [0,15; 1,34]  | -0,17 [-0,40; 0,05]  | 0,1488 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; Alterskategorie 1                                             |                                |                                |                         |                    |                      |        |                                 |
| <40 Jahre                                                                                                                       | 1/11 (9,1)                     | 0/10 (0,0)                     | -                       | -                  | -                    | -      | -                               |
| ≥40 bis <55 Jahre                                                                                                               | 1/29 (3,4)                     | 1/25 (4,0)                     | -                       | -                  | -                    | -      |                                 |
| ≥55 bis <65 Jahre                                                                                                               | 3/41 (7,3)                     | 1/37 (2,7)                     | -                       | -                  | -                    | -      |                                 |
| ≥65 bis <75 Jahre                                                                                                               | 1/65 (1,5)                     | 6/46 (13,0)                    | -                       | -                  | -                    | -      |                                 |
| ≥75 Jahre                                                                                                                       | 0/20 (0,0)                     | 2/16 (12,5)                    | -                       | -                  | -                    | -      |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; Alterskategorie 2                                             |                                |                                |                         |                    |                      |        |                                 |
| <65 Jahre                                                                                                                       | 5/81 (6,2)                     | 2/72 (2,8)                     | -                       | -                  | -                    | -      | -                               |
| ≥65 Jahre                                                                                                                       | 1/85 (1,2)                     | 8/62 (12,9)                    | -                       | -                  | -                    | -      |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; Ethnie                                                        |                                |                                |                         |                    |                      |        |                                 |
| Kaukasisch                                                                                                                      | 4/130 (3,1)                    | 9/96 (9,4)                     | 0,33 [0,10; 1,03]       | 0,31 [0,09; 1,03]  | -0,06 [-0,13; 0,00]  | 0,0449 | 0,1487                          |
| Andere                                                                                                                          | 2/36 (5,6)                     | 1/38 (2,6)                     | 2,11 [0,20; 22,29]      | 2,18 [0,19; 25,10] | 0,03 [-0,06; 0,12]   | 0,5267 |                                 |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; Geschlecht                                                    |                                |                                |                         |                    |                      |        |                                 |
| Männlich                                                                                                                        | 3/37 (8,1)                     | 5/29 (17,2)                    | -                       | -                  | -                    | -      | -                               |
| Weiblich                                                                                                                        | 3/129 (2,3)                    | 5/105 (4,8)                    | -                       | -                  | -                    | -      |                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Vibegron (N=176)                  | Tolterodin (N=136)                | Vibegron vs. Tolterodin                                      |                                                              |                     |        |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|--------|------------------------------------|
| Subgruppen-Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%) | Patienten mit Ereignis<br>m/n (%) | RR<br>[95 %-KI]                                              | OR<br>[95 %-KI]                                              | RD<br>[95 %-KI]     | p-Wert | p-Wert<br>Interaktion <sup>b</sup> |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; Benigne Prostatahyperplasie (BPH), nur männliche Patienten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                                   |                                                              |                                                              |                     |        |                                    |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1/23 (4,3)                        | 5/21 (23,8)                       | -                                                            | -                                                            | -                   | -      | -                                  |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2/14 (14,3)                       | 0/8 (0,0)                         | -                                                            | -                                                            | -                   | -      |                                    |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                   |                                   |                                                              |                                                              |                     |        |                                    |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4/140 (2,9)                       | 10/120 (8,3)                      | 0,34 [0,11; 1,07]                                            | 0,32 [0,10; 1,06]                                            | -0,05 [-0,11; 0,00] | 0,0516 | 0,0617                             |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2/26 (7,7)                        | 0/14 (0,0)                        | 147400000000,00<br>[147400000000,00<br>;<br>147400000000,00] | 173700000000,00<br>[173700000000,00<br>;<br>173700000000,00] | n.b.                | 0,2931 |                                    |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; Vorherige Einnahme von Beta-3 Agonisten in den letzten 12 Monaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                   |                                   |                                                              |                                                              |                     |        |                                    |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6/157 (3,8)                       | 10/124 (8,1)                      | 0,47 [0,18; 1,27]                                            | 0,45 [0,16; 1,28]                                            | -0,04 [-0,10; 0,01] | 0,1282 | 1,0000                             |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0/9 (0,0)                         | 0/10 (0,0)                        | n.b.                                                         | n.b.                                                         | n.b.                | n.b.   |                                    |
| Globaler Patienteneindruck der Blasenkontrolle, Verschlechterung; ÜAB-Typ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                   |                                   |                                                              |                                                              |                     |        |                                    |
| Nass                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3/134 (2,2)                       | 8/104 (7,7)                       | 0,29 [0,08; 1,07]                                            | 0,27 [0,07; 1,06]                                            | -0,05 [-0,11; 0,00] | 0,0473 | 0,1431                             |
| Trocken                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3/32 (9,4)                        | 2/30 (6,7)                        | 1,41 [0,25; 7,84]                                            | 1,45 [0,22; 9,33]                                            | 0,03 [-0,11; 0,16]  | 0,6979 |                                    |
| <p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Veränderungen des PGI-Control von höchstens -1 wurden als Verbesserung gewertet, Werte von mindestens 1 wurden als Verschlechterung gewertet.</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>b: p-Wert des Test auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen - Pierre Fabre 2025.</p> |                                   |                                   |                                                              |                                                              |                     |        |                                    |

## 2. Baseline-Charakteristika

### Vorherige medikamentöse Therapie

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52-Wochen-Population

|                                                                                                              |      | <b>52-Wochen<br/>Vibegron 75mg<br/>(N=176)<br/>n (%)</b> | <b>52-Wochen<br/>Tolterodin<br/>ER 4mg<br/>(N=136)<br/>n (%)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=485)<br/>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Vorherige Anwendung von Anticholinergika oder Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in den letzten 12 Monaten, n (%) | Ja   | 33 (18.8)                                                | 23 (16.9)                                                        | 96 (19.8)                           |
|                                                                                                              | Nein | 143 (81.2)                                               | 113 (83.1)                                                       | 389 (80.2)                          |

## 5.2 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

|                   |                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| Datum             | 18. Juni 2025                                             |
| Stellungnahme zu  | Vibegron / Obgemsä®                                       |
| Stellungnahme von | <i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Vibegron (Obgemma®) bewirkt als <math>\beta 3</math>-Adrenozeptor-Agonist eine Ent-spannung der Harnblasenmuskulatur und eine Verbesserung der Speicherfunktion der Harnblase. Der Wirkstoff wird bei Erwachsenen mit überaktiver Blase zur symptomatischen Therapie von imperativem Harn-drang, erhöhter Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz eingesetzt.</p> <p>Patienten mit dem überaktiven Blasensyndrom (ÜAB) leiden stark unter dem ständigen, plötzlichen Harndrang, der ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Die Symptome wirken sich negativ auf viele Lebensberei-che aus – darunter Schlaf, Psyche, soziale Kontakte, Sexualleben und Arbeitsfähigkeit – und führen oft zu Rückzug und Isolation, insbesondere bei Inkontinenz. Trotz dieser Belastung vermeiden viele Betroffene aus Scham oder Unkenntnis eine ärztliche Behandlung.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten zeigen unter anderem eine signifikante Reduktion der Gesamtinkontinenz und der Dranginkontinenz sowie eine signifikant und klinisch relevant geringere Anzahl an Patienten mit Zunahme von Nykturie-Episoden.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><u>Zusatznutzen für die Gesamtpopulation anerkennen</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt in der Dossierbewertung in der Teilpopulation von Patienten <math>\geq 65</math> Jahren einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznut-zen. Diese ist in besonderem Maße relevant, da die Problematik des ÜAB im Alter zunehmend gegeben ist.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Es liegen die Ergebnisse der Studien 3003 und 3004 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die Teilpopulation betrachtet, die während der beiden Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.</p> <p>In den Studien traten keine Todesfälle auf.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Darüber hinaus ist ein Zusatznutzen aber nicht auf diese Teilpopulation beschränkt, sondern auf Basis der vom pU vorgelegten Daten für die Gesamtpopulation ableitbar.</p> <p>Maßgeblich sind hierfür die vom pU beschriebenen Vorteile bei der statisch und klinisch relevanten Verringerung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h. Zudem hat der pU für den PT Mundtrockenheit einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil beschrieben.</p> | <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der</p> |

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> <p>Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.</p> |
|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

### Literaturverzeichnis



### 5.3 Stellungnahme von Prof. Ricarda Bauer

|                   |                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | << 19. Juni 2025>>                                                              |
| Stellungnahme zu  | << Vibegron/Obgemsa >>                                                          |
| Stellungnahme von | << <i>Prof Ricarda Bauer, Chefärztin Urologische Klinik, München-Planegg</i> >> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Ricarda Bauer

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Das IQWiQ sieht lediglich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatz-nutzen für Patienten <math>\geq 65</math> Jahr. Für Patienten <math>&lt; 65</math> sieht es keinen Zusatz-nutzen.</p> <p>Es wird vom IQWiQ angemerkt, dass es unklar bleibt ob UAEs im Tol-terodinarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn in den Studien RVT-901-3003/RVT-901-3004 die Möglichkeit zur Dosisreduk-tion bestanden hätte. Dieser Aussage muss ganz klar widersprochen werden. Die Patienten erhielten Tolterodin 4mg/d. Hierbei handelt es sich um die zugelassene Tagesdosis. Diese kann entweder in 1x 4mg retard oder 2x2mg gegeben werden. Die vom IQWiQ angesprochene Dosisreduktion auf 2mg/d entspricht nicht der Zulassung. Davon abgesehen, ist bei 2mg/d von einer deutlich schlechteren Wirkung auszugehen, ähnlich wie bei titrierbaren Anticholinergika wie z.B. Solifenacin (Cardozo et al 2004). Das Auftreten von Nebenwirkungen korreliert darüber hinaus nicht mit der Dosisreduktion, daher muss auch unter 2mg von der Nebenwirkung Mundtrockenheit ausgegangen werden.</p> | <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In den Studien 3003/3004 wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Es liegen die Ergebnisse der Studien 3003 und 3004 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die Teilpopulation betrachtet, die während der beiden Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.</p> <p>In den Studien traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> <p>Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.</p> |

Stellungnehmer: Prof Ricarda Bauer

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Darüber hinaus ermöglicht der Einsatz von <math>\beta</math>-3 Agonisten (Vibegron) die Behandlung von Patienten, die nicht mit Anticholinergika behandelt werden können- aufgrund von Kontraindikationen (z.B. Komedikation (anticholinerge Last), anderen Erkrankungen wie M. Parkinson, Demenz, Obstipation...). Da diese Patienten nicht mit Anticholinergika behandelt werden können, bedeutet dies, dass bei nicht attestiertem Zusatznutzen nur diejenigen eine Behandlung erhalten, die privat versichert sind oder sich hohe Zuzahlungen leisten können.</p> <p>Dies ist eine klare 2-Klassenmedizin! Da somit diesen Patienten keine medikamentöse Behandlung angeboten werden kann.</p> <p>Eine erhöhte anticholinerge Last geht u.a. einher mit einem erhöhten Sturzrisiko mit Frakturgefahr (gerade bei Älteren vergesellschaftet mit dem Risiko für Heimeinweisungen, da eine selbständige Versorgung im häuslichen Umfeld im Anschluss nicht mehr möglich ist) und Verschlechterung der Kognition (Stewart et als 2021).</p> |                                                     |
| <p>Verwunderlich ist, dass die Definition von Wirksamkeit, die für Anticholinergika bei der Behandlung der OAB gilt (Reynolds et al 2015), nicht auch für <math>\beta</math>-3-Agonisten bei der Behandlung der OAB gelten soll.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Ricarda Bauer, Chefärztin Urologische Klinik, München-Planegg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## Literaturverzeichnis

Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1919-24. doi: 10.1097/01.ju.0000140729.07840.16. PMID: 15540755.

Reynolds WS, McPheeters M, Blume J, Surawicz T, Worley K, Wang L, Hartmann K. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun;125(6):1423-1432. doi: 10.1097/AOG.0000000000000851. PMID: 26000514.

Stewart C, Taylor-Rowan M, Soiza RL, Quinn TJ, Loke YK, Myint PK. Anticholinergic burden measures and older people's falls risk: a systematic prognostic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2021 May 31;12:20420986211016645. doi: 10.1177/20420986211016645. PMID: 34104401; PMCID: PMC8170331.

#### 5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Wiedemann

|                   |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 15. 6. 2025                                                                                                                                                                                                                      |
| Stellungnahme zu  | Vibegron/Obgemsä                                                                                                                                                                                                                 |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Andreas Wiedemann<br>Urologische Klinik<br>Ev. Krankenhaus Witten gGmbH<br>Lehrstuhl für Geriatrie Universität Witten Herdecke<br>1. Vorsitzender Deutsche Kontinenz Gesellschaft<br>Pferdebachstr. 27<br>58455 Witten |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Wiedemann

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Aus meiner Sicht bleiben in der IQWiG-Nutzenbewertung von Vibegron einige pharmakologische Gesichtspunkte unberücksichtigt, die ich hier kurz darstellen möchte:</p> <p>Durch den <math>\beta</math>3-adrenergen Wirkmechanismus ergeben sich erhebliche pharmakologische Vorteile gegenüber der klassischen Erstlinientherapie mit Anticholinergika:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Kognitiver Abbau:</b> Anticholinerge Substanzen führen durch Hemmung cholinergischer Strukturen des ZNS<sup>1,2</sup> – dies ist durch eine Fülle von Arbeiten bewiesen – zu Delir<sup>3-12</sup>, geistigem Abbau bis hin zur Demenz<sup>13-25</sup>. Problem hierbei ist das Phänomen der „anticholinergen Last“, das beschreibt, dass viele Substanzen aus der Co-Medikation bereits anticholinergischer Wirkung über die des Blasenspasmolytikums hinaus entfalten („anticholinergic burden“). Zu diesen Pharmaka mit unerkannter anticholinergischer Wirkung gehören Antidepressiva, Sedativa aber auch Marcumar, Metoprolol und Digoxin<sup>26-31</sup>. Damit können Anticholinergika als Risikofaktor für die genannten Erkrankungen und ihre Folgen gelten. Eine zeitliche Abhängigkeit des Entstehens von ZNS-Nebenwirkungen mit der Einnahme von Anticholinergika gilt als gesichert. Das Risiko einer Demenzentwicklung beginnt nach 3 Monaten der Dauereinnahme von Anticholinergika zu steigen und erreicht eine Hazard ratio von 1,54 nach 3 Jahren der Dauereinnahme<sup>32</sup>. Da die anticholinerge Therapie der Überaktiven Blase eine (zumeist lebenslange) Dauertherapie bedeutet und es sich um eine altersabhängig häufiger auftretende Erkrankung von häufig</li></ol> |                                                     |



| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>polymedizierten Patienten handelt, können diese Nebenwirkungen durch Vibegron vermieden werden. Dies ist nach meiner Auffassung als Zusatznutzen zu werten.</p> <p>2. <b>Zytochrom-Interaktionen:</b> Lipophile Anticholinergika wie Tolterodin unterliegen dem Abbau über das hepatische Zytochrom-P-450-System<sup>33</sup>. Die stärkste Lipophilie besitzt hierbei Oxybutynin. Dieser Abbau ist in doppelter Hinsicht nicht konstant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Zytochrome lassen sich durch Substanzen aus der Co-Medikation induzieren (Beispiel Johanniskraut) oder hemmen (Beispiel Grapefruit-Saft), so dass niedrige, im Zweifelsfall unwirksame, oder erhöhte, unter Umständen mit vermehrter Toxizität assoziierte Plasmaspiegel resultieren. Eine Dosisanpassung bei Comedikation mit Zytochrom-Induktoren oder -Inhibitoren ist bei Vibegron nicht erforderlich (wiss. Basisbroschüre Obgemsa), so dass die Substanz im Hinblick auf die alterstypische Polypharmazie als sicher gelten kann.</li> <li>b. Zytochrome sind je nach Genetik des Patienten keine Konstante: 10 % der Kaukasier und 40 % der Schwarzafrikaner sind sog. „rapid metabolizer“, die nur einen sehr geringen Plasmaspiegel von Substraten des jeweiligen Zytochromsystems aufweisen<sup>34</sup>. So sind Auswirkungen dieser genetischen Ausstattung z. B. auf den REM-Schlaf-Anteil an der Gesamtschlafzeit beim Menschen unter Anticholinergika für die Behandlung der Überaktiven Blase nachgewiesen. Es kommt bei poor metabolizern zu einer signifikanten Reduktion</li> </ul> |                                                     |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Wiedemann

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>des REM-Schlafes<sup>35,36</sup>. Dieses Phänomen ist bei Vibegron nicht zu befürchten.</p> <p>3. <b>Arterielle Hypertonie:</b> Als typische Nebenwirkung des ersten <math>\beta</math>3-Sympathomimetikums, Mirabegron, galt die Auslösung und Verschlimmerung einer art. Hypertonie. Unter Mirabegron war in etwa 15 % der behandelten Patienten mit einer Verschlimmerung eines bestehenden Hypertonus oder einer Hypertonie-Auslösung zu rechnen<sup>37-42</sup>. Dies ist besonders bei geriatrischen Patienten mit einem atherosklerotischen Gefäßsystem als Risikofaktor für verschiedene Folgeerkrankungen zu verstehen, zu denen u. a. auch der Schlaganfall gehört. Bei Vibegron ist nicht mit einer Erhöhung des Blutdrucks zu rechnen<sup>40,43</sup>; dies ist als erheblicher Zusatznutzen zu verstehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Zusatznutzen durch pharmakologische Vorteile für Vibegron im Hinblick auf ZNS-Nebenwirkungen, Zytochrominteraktionen, arterielle Hypertonie</b></p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Wiedemann

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.13<br>Zeile 1 | <p>Anmerkung: <b>Mundtrockenheit</b></p> <p>Es wird ein Vorteil für Vibegron gesehen, dieser wird aber als nicht ausreichend bewertet, weil unklar bliebe, ob nicht eine Dosisreduktion des Komperators Tolterodin zu einer Reduktion der Mundtrockenheit geführt hätte.</p> <p>Hierzu ist festzustellen: Wirkung und Nebenwirkung nicht nur der anticholinergen Therapie sind naturgemäß dosisabhängig. Jedoch beträgt die empfohlene Tagesdosis von Vibegron 75 mg und die von Tolterodin 4 mg. Ein Vergleich beider Substanzen ist also nur auf der Basis dieser empfohlenen Tagesdosis möglich. Eine Dosisreduktion von Tolterodin auf 2 mg hätte zu einem Wirkverlust geführt. Nur die „Nebenwirkung“ so zu betrachten, nicht aber die „Effektivität“ ist aus meiner Sicht unredlich.</p> <p>Eben weil Vibegron (weil nicht anticholinerg wirksam und daher die muskarinabhängig innervierten Speicheldrüsen nicht supprimiert) zu keiner Mundtrockenheit führt, ist eine Dosisreduktion etwa von 75 mg nicht nötig bzw. nicht möglich. Dies ist nach meiner Überzeugung als Zusatznutzen zu verstehen.</p> <p>Mundtrockenheit darf generell gerade bei geriatrischen Patienten nicht als harmlose Befindlichkeitsstörung gesehen werden. Sie überlagert sich mit</p> | <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergibt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | <p>der alterstypischen Xerostomie, die wiederum durch Probleme mit dem Zahnstatus, Zahnprothesen, Geschmacksverlust und andere verschärft wird<sup>44-47</sup>. Sie ist damit auch ein Grund für die bei geriatrischen Patienten häufig anzutreffende Kachexie bzw. Gewichtsabnahme. Ein weiterer Hinweis, Mundtrockenheit als ernstes geriatrisches Syndrom zu begreifen, ist die Koinzidenz mit kognitivem Abbau. So ist die orale Gesundheit, zu der die Xerostomie gehört, eindeutig mit der Inzidenz von Demenz assoziiert<sup>44-46,48-52</sup>. Da Vibegron – weil nicht anticholinerg wirksam – keine Mundtrockenheit verursacht, ist dies als erheblicher Vorteil zu werten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Zusatznutzen für Vibegron bei Mundtrockenheit und Folgeerscheinungen</b></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Seite 1.12<br/>Zeile 16</p> <p>1.45<br/>Zeile 16</p> | <p>Anmerkung: <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Es wird ein „geringer“ Zusatznutzen in der Altersgruppe der über 65jährigen – gemessen durch einen statistisch signifikanten Vorteil im OAB-q-Score attestiert.</p> <p>Hierzu ist festzustellen, dass die Überaktive Blase in ihrer „trockenen“ und „nassen“ Form zusammen mit der sogenannten Mischinkontinenz, in denen neben Symptomen der überaktiven Blase auch Symptome der Belastungsinkontinenz vorkommen, die prädominante Inkontinenzform im Alter ist<sup>53</sup>. Dieser Umstand wird sich mit dem demographischen Wandel noch verschärfen. Der „geringe“ Zusatznutzen betrifft also den Großteil der betroffenen Patienten.</p>                                                                                          | <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem OAB-q LF erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen herangezogen, die eine klinisch relevante Verbesserung abbilden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor: Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vibegron-Arm im Vergleich zum Tolterodin-Arm. Für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre zeigt sich weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Effektmodifikation spiegelt sich jedoch in keinen weiteren patientenrelevanten Endpunkten wider. Zudem ist die medizinische Rationale für diese Altersgrenze unklar. Insgesamt werden die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ als nicht hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Inkontinenz und Dranginkontinenz</b></p> <p>Der statistisch signifikante Effekt der Verbesserung der Inkontinenzepisoden um etwa eine halbe Inkontinenzepisode sei kein Zusatznutzen, weil unklar sei, dass es sich um eine klinisch relevante Verbesserung handelt.</p> <p>Hierzu ist festzustellen, dass „Inkontinenzepisoden“ einen Surrogatparameter darstellen, der sich aus den Miktionsprotokollen der Patienten als leicht zugängliche Datenbasis (weil ambulant und zuhause erstellbar) extrahieren lässt.</p> <p>Um Inkontinenz quantitativ zu erfassen, ist unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten ein Vorlagenwiegetest nötig. Bei diesem in der Variante des 1-Stunden-Tests wird nach Bestimmung des Vorlagen-Leergewichtes und Absolvierung eines speziellen Übungsprogrammes aus Hände-Waschen mit kaltem Wasser, Kniebeugen, Treppensteigen und Gehen erneut das Vorlagengewicht bestimmt und die Differenz zum Leergewicht als Urinverlust angegeben<sup>54-58</sup>. Schon der Versuchsaufbau zeigt die Limitationen: Nicht geeichte Waagen, Immobilität, kognitive Einschränkungen etc. lassen diesen Test nur in kleineren, klinisch überwachten Kohorten zu.</p> <p>Die Reduktion von Inkontinenzepisoden in ihrer Zahl ist dann aber auch – so ist zu postulieren – von einer Abnahme der Menge des Urinverlustes pro Inkontinenzepisode begleitet. Eine noch so kleine Reduktion der Inkontinenzepisoden und der Menge des Urinverlustes ist in puncto Lebensqualität als positiv zu bewerten. Dies stellt aus meiner Sicht sehr wohl zusammen mit der signifikanten Abnahme der Zahl der Inkontinenzepisoden einen Zusatznutzen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Relevanter Zusatznutzen durch eine signifikant bessere Reduktion von Inkontinenzepisoden</b></p> | <p><i>Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie</i></p> <p>In den beiden Studien 3003 und 3004 wurde die Anzahl der Miktionen, der Episoden mit imperativem Harndrang, Inkontinenz sowie Dranginkontinenz und der Nykturien von den Patientinnen und Patienten in Miktionstagebüchern jeweils 7 Tage vor den Visiten dokumentiert. Anhand der Aufzeichnungen wurde dann daraus der mittlere Wert pro 24 Stunden berechnet.</p> <p>Im Modul 4 legt der pharmazeutische Unternehmer neben den prädefinierten Auswertungen zur Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline auch verschiedene Responderanalysen vor, die zum Teil prädefiniert und zum Teil post hoc durchgeführt wurden. Vor dem Hintergrund, dass sich die vorgelegten Responseschwellen zwischen den Endpunkten mitunter unterscheiden und die Rationale für die Wahl der jeweiligen Responseschwellen nicht vorliegt, werden für die Endpunkte Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie ausschließlich die stetigen Analysen herangezogen.</p> <p>Bei den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Jedoch lässt sich aus den dazugehörigen Effektschätzern und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen nicht ableiten, dass mit dem mittleren Unterschied von jeweils einer halben Inkontinenz-Episode zwischen den beiden Behandlungsarmen klinisch relevante Effekte vorliegen. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>Nykturie (Seite 24 von 231 Nutzendossier 2025-02-28_Modul4A_Vibegron)</b></p> <p>Es wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich mit Tolterodin in diesem Punkt attestiert, aber daraus höchstens ein „geringer“ Zusatznutzen gesehen.</p> <p>Dem ist zu widersprechen.</p> <p>Schon allein die Grunderkrankung einer OAB führt zu einer erhöhten Sturzfrequenz<sup>59</sup>. Aus der Literatur bekannt ist der Umstand, dass eine anticholinerge „Beladung“ von Patienten mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert ist<sup>31,60,61</sup>. Dadurch (Therapiemöglichkeit der OAB ohne anticholinerge Last) ergibt sich bereits ein Zusatznutzen von Vibegron.</p> <p>Zusätzlich ist gerade die Nykturie ein eindeutiger Risikofaktor für Stürze bei geriatrischen Patienten<sup>62-70</sup>. Die Gründe hierfür sind vielfältig: art. Hypotonie, Umgebungsfaktoren wie Beleuchtung, Einfluss von Sedativa und andere mehr führen bei einer Nykturie von 3 und mehr Episoden zu einem um 28 % erhöhten Sturzrisiko<sup>66</sup>. Gerade bei geriatrischen Patienten sind auf dem Boden der alterstypischen Osteoporose und Sarcopenie diese Stürze mit einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen und hier auch und besonders von Schenkelhalsfrakturen assoziiert. So gehört „Instability“ als Sturzsyndrom zu den „geriatrischen Giants“ oder Hauptthemen in der Geriatrie (Definition des geriatrischen Patienten lt. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie <a href="https://www.dggeriatrie.de/ueber-uns/was-ist-geriatrie">https://www.dggeriatrie.de/ueber-uns/was-ist-geriatrie</a>).</p> <p>Vor dem Hintergrund ist der ältere Patient von Immobilisierung, Autonomieverlust und seines Selbsthilfestatus bedroht. Dies bedeutet auch die Entstehung von direkten (Frakturversorgung) und indirekten (Pflegeheimaufnahme) Kosten.</p> <p>Eine Reduktion von Nykturieepisoden ist somit als fundamentale Verbesserung und Zusatznutzen zu sehen.</p> | <p>Für die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                               |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Änderungsvorschlag: <b>Zusatznutzen durch Nykturie-Reduktion durch Vibegron</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Zusatznutzen von Vibegron durch Reduktion der Nykturie (und der damit assoziierten Folgeerkrankungen).</b></p> | <p>Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.</p> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Literaturverzeichnis

1. A W, I F. Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Interaktionen der Anticholinergika in der Behandlung der Dranginkontinenz 2003. Report No.: Eur J Geriatrics 5 (2003):.
2. A W, PA S. Antimuscarinic drugs for the treatment of overactive bladder: are they really all the same? - A comparative review of data pertaining to pharmacological and physiological aspects 2007. Report No.: Eur J Geriatrics 9 (2007):.
3. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing 2014;43:326-33.
4. Becher KF. [Delirium in geriatric urology patients]. Urologe A 2019;58:398-402.
5. Charbonneau JM, Bisset R, Nguyen PV. Delirium following fesoterodine treatment for urgency incontinence in an 89-year old man. Can Urol Assoc J 2016;10:E261-E3.
6. de Castro SM, Unlu C, Tuynman JB, et al. Incidence and risk factors of delirium in the elderly general surgical patient. Am J Surg 2014;208:26-32.
7. Kukreja D, Gunther U, Popp J. Delirium in the elderly: Current problems with increasing geriatric age. Indian J Med Res 2015;142:655-62.
8. Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Prognostic significance of delirium in frail older people. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19:158-63.
9. Sanyaolu L, Scholz AFM, Mayo I, et al. Risk factors for incident delirium among urological patients: a systematic review and meta-analysis with GRADE summary of findings. BMC Urol 2020;20:169.
10. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. Am J Psychiatry 1992;149:1393-4.
11. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. Semin Clin Neuropsychiatry 2000;5:149-53.
12. Tune LE, Bylsma FW, Hilt DC. Anticholinergic delirium caused by topical homatropine ophthalmologic solution: confirmation by anticholinergic radioreceptor assay in two cases. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992;4:195-7.
13. Alibhai SM, Timilshina N, Duff-Canning S, et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. Cancer 2017;123:237-44.
14. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ 2006;332:455-9.
15. Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Cognitive Effects of Anticholinergic Load in Women with Overactive Bladder. Clin Interv Aging 2020;15:1493-503.
16. Cancelli I. Anticholinergic drugs increase the risk of cognitive decline and dementia in older people. Evid Based Ment Health 2010;13:44.
17. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. Neurol Sci 2009;30:87-92.
18. Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. Oxybutynin and cognitive dysfunction. BMJ 1997;315:1363-4.
19. Esin E, Ergen A, Cankurtaran M, et al. Influence of antimuscarinic therapy on cognitive functions and quality of life in geriatric patients treated for overactive bladder. Aging Ment Health 2015;19:217-23.



20. Geller EJ, Crane AK, Wells EC, et al. Effect of anticholinergic use for the treatment of overactive bladder on cognitive function in postmenopausal women. *Clin Drug Investig* 2012;32:697-705.
21. Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:8-13.
22. Kay GG, bou-Donia MB, Messer WS, Jr., Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2195-201.
23. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005;173:493-8.
24. Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One* 2016;11:e0151084.
25. Salvatore S, Serati M, Cardozo L, Uccella S, Bolis P. Cognitive dysfunction with tolterodine use. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:e8.
26. Ivchenko A, Bodeker RH, Neumeister C, Wiedemann A. Anticholinergic burden and comorbidities in patients attending treatment with trospium chloride for overactive bladder in a real-life setting: results of a prospective non-interventional study. *BMC Urol* 2018;18:80.
27. Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, et al. The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:155-61.
28. Myint PK, Fox C, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Total anticholinergic burden and risk of mortality and cardiovascular disease over 10 years in 21,636 middle-aged and older men and women of EPIC-Norfolk prospective population study. *Age Ageing* 2015;44:219-25.
29. Pasina L, Djade CD, Lucca U, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2013;30:103-12.
30. Pfistermeister B, Tumena T, Gassmann KG, Maas R, Fromm MF. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS One* 2017;12:e0171353.
31. Zia A, Kamaruzzaman S, Myint PK, Tan MP. Anticholinergic burden is associated with recurrent and injurious falls in older individuals. *Maturitas* 2016;84:32-7.
32. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7.
33. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:235-46.
34. Malhotra B, Darsey E, Crownover P, Fang J, Glue P. Comparison of pharmacokinetic variability of fesoterodine vs. tolterodine extended release in cytochrome P450 2D6 extensive and poor metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:226-34.
35. Diefenbach K, Arold G, Wollny A, Schwantes U, Haselmann J, Roots I. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged > or = 50 years. *BJU Int* 2005;95:346-9.
36. Diefenbach K, Donath F, Maurer A, et al. Randomised, double-blind study of the effects of oxybutynin, tolterodine, trospium chloride and placebo on sleep in healthy young volunteers. *Clin Drug Investig* 2003;23:395-404.

37. Nitti VW, Chapple CR, Walters C, et al. Safety and tolerability of the beta3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. *Int J Clin Pract* 2014;68:972-85.
38. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract* 2013;67:619-32.
39. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, et al. The efficacy and tolerability of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014;43:666-75.
40. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN, Jr. 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;204:316-24.
41. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN, Jr. 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;205:1421-9.
42. Varano S, Staskin D, Frankel J, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN, Jr. Efficacy and Safety of Once-Daily Vibegron for Treatment of Overactive Bladder in Patients Aged  $\geq 65$  and  $\geq 75$  Years: Subpopulation Analysis from the EMPOWUR Randomized, International, Phase III Study. *Drugs Aging* 2021;38:137-46.
43. Weber MA, Haag-Molkenteller C, King J, Walker A, Mudd PN, Jr., White WB. Effects of vibegron on ambulatory blood pressure in patients with overactive bladder: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit* 2022;27:128-34.
44. Delwel S, Binnekade TT, Perez R, Hertogh C, Scherder EJA, Lobbezoo F. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin Oral Investig* 2018;22:93-108.
45. Delwel S, Maier AB, Parvaneh D, Meijers J, Scherder EJA, Lobbezoo F. Chewing Efficiency, Global Cognitive Functioning, and Dentition: A Cross-sectional Observational Study in Older People With Mild Cognitive Impairment or Mild to Moderate Dementia. *Front Aging Neurosci* 2020;12:225.
46. Delwel S, Scherder EJA, Perez R, Hertogh C, Maier AB, Lobbezoo F. Oral function of older people with mild cognitive impairment or dementia. *J Oral Rehabil* 2018;45:990-7.
47. Gil-Montoya JA, Barrios R, Sanchez-Lara I, et al. Prevalence of Drug-Induced Xerostomia in Older Adults with Cognitive Impairment or Dementia: An Observational Study. *Drugs Aging* 2016;33:611-8.
48. Banakar M, Sadabadi Y, Mehran M, Abbasi F. Beyond the mouth: the impact of periodontal disease on dementia. *Evid Based Dent* 2023;24:138-9.
49. Jockusch J, Hopfenmuller W, Nitschke I. Chewing function and related parameters as a function of the degree of dementia: Is there a link between the brain and the mouth? *J Oral Rehabil* 2021;48:1160-72.
50. Kim JY, Kim YS, Ko I, Kim DK. Association Between Burning Mouth Syndrome and the Development of Depression, Anxiety, Dementia, and Parkinson Disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146:561-9.
51. Lowman SG, Zimmerman S, Ward K, Weintraub JA. Family perceptions of mouth care for assisted living residents with dementia: Implications for care. *Geriatr Nurs* 2021;42:926-34.
52. Scambler S, Curtis S, Manthorpe J, Samsi K, Rooney YM, Gallagher JE. The mouth and oral health in the field of dementia. *Health (London)* 2023;27:540-58.

53. Cooper J, Annappa M, Quigley A, Dracocardos D, Bondili A, Mallen C. Prevalence of female urinary incontinence and its impact on quality of life in a cluster population in the United Kingdom (UK): a community survey. *Prim Health Care Res Dev* 2015;16:377-82.
54. Batista Miranda JE, Da Silva Virgilio F, Granda Contijoch M, Puigpelat Font T, Errando Smet C, Arano Bertran P. [Quantification of urine leaks: standardized one-hour pad test]. *Actas Urol Esp* 1997;21:111-6.
55. Krhut J, Zachoval R, Smith PP, et al. Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2014;33:507-10.
56. Lose G, Jorgensen L, Thunedborg P. 24-hour home pad weighing test versus 1-hour ward test in the assessment of mild stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:211-5.
57. Lose G, Rosenkilde P, Gammelgaard J, Schroeder T. Pad-weighing test performed with standardized bladder volume. *Urology* 1988;32:78-80.
58. Omli R, Skotnes LH, Romild U, Bakke A, Mykletun A, Kuhry E. Pad per day usage, urinary incontinence and urinary tract infections in nursing home residents. *Age Ageing* 2010;39:549-54.
59. Kurita N, Yamazaki S, Fukumori N, et al. Overactive bladder symptom severity is associated with falls in community-dwelling adults: LOHAS study. *BMJ Open* 2013;3.
60. Suehs BT, Caplan EO, Hayden J, Ng DB, Gaddy RR. The Relationship Between Anticholinergic Exposure and Falls, Fractures, and Mortality in Patients with Overactive Bladder. *Drugs Aging* 2019;36:957-67.
61. Richardson K, Bennett K, Maidment ID, Fox C, Smithard D, Kenny RA. Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1561-9.
62. Chapple C, Mangera A. Nocturia and the danger of falls. *Int J Clin Pract* 2010;64:527-8.
63. Galizia G, Langellotto A, Cacciatore F, et al. Association between nocturia and falls-related long-term mortality risk in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:640-4.
64. Kujubu DA, Aboseif SR. An overview of nocturia and the syndrome of nocturnal polyuria in the elderly. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:426-35.
65. Pesonen JS, Vernooij RWM, Cartwright R, et al. The Impact of Nocturia on Falls and Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2020;203:674-83.
66. Vaughan CP, Brown CJ, Goode PS, Burgio KL, Allman RM, Johnson TM, 2nd. The association of nocturia with incident falls in an elderly community-dwelling cohort. *Int J Clin Pract* 2010;64:577-83.
67. Falcao RMM, Costa K, Fernandes M, Pontes MLF, Vasconcelos JMB, Oliveira JDS. Risk of falls in hospitalized elderly people. *Rev Gaucha Enferm* 2019;40:e20180266.
68. Pahwa AK, Andy UU, Newman DK, Stambakio H, Schmitz KH, Arya LA. Nocturnal Enuresis as a Risk Factor for Falls in Older Community Dwelling Women with Urinary Incontinence. *J Urol* 2016;195:1512-6.
69. Sibley KM, Voth J, Munce SE, Straus SE, Jaglal SB. Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions. *BMC Geriatr* 2014;14:22.
70. Stewart RB, Moore MT, May FE, Marks RG, Hale WE. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1217-20.

## **5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer**

|                   |                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 23. Juni 2025                                                                                                                               |
| Stellungnahme zu  | Vibegron (überaktive Blase), Nr. 2022, A25-39, Version 1.0, Stand: 28.05.2025                                                               |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Der Symptomkomplex der überaktiven Blase (ÜAB-Syndrom) stellt eine chronische Störung der unteren Harnwegsfunktionen dar, die sich als imperativer Harndrang äußert und in der Regel mit erhöhter Miktionsfrequenz verbunden ist. Der imperative Harndrang kann mit einer Dranginkontinenz kombiniert sein oder ohne unwillkürlichen Harnverlust auftreten.</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Vibegron wurde im Juni 2024 zugelassen zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen mit ÜAB-Syndrom. Als selektiver Beta-3-Adrenozeptor-Agonist stimuliert Vibegron die für die Detrusorrelaxation verantwortlichen Beta-3-Adrenozeptoren. Hierdurch soll die Blasenkapazität erweitert und der Miktionsdruck reduziert werden.</p> |                                                  |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile                                            | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |                                             |                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung<br>S. I.25               | <p><b><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Vibegron wird bewertet bei männlichen und weiblichen Patienten mit ÜAB-Syndrom. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dar-gestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vibegron</p> <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th></tr><tr><td>symptomatische Therapie bei ÜAB-Syndrom bei Erwachsenen</td><td>Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid<sup>b</sup></td></tr></table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).<br/>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Die vorliegend bestimmte ZVT umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</li><li>Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</li><li>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.</li></ul> <p>ÜAB: überaktive Blase</p> <p>Für den deutschsprachigen Raum liegen zwei konsensbasierte Leit-linien zur Harninkontinenz vor, die für wichtige Teilpopulationen (Frauen (1) und geriatrische Patienten (2)) Behandlungsempfehlun-gen beim ÜAB-Syndrom aussprechen. Unretardiertes Oxybutynin wird aufgrund seines Nebenwirkungsprofils (insbesondere kognitive Störungen) von beiden Leitlinien bei älteren Patienten nicht empfohlen. Die Leitlinie zur</p> | Indikation                                       | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | symptomatische Therapie bei ÜAB-Syndrom bei Erwachsenen | Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid <sup>b</sup> |  |
| Indikation                                              | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |                                             |                                                         |                                                                                                                                                      |  |
| symptomatische Therapie bei ÜAB-Syndrom bei Erwachsenen | Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |                                             |                                                         |                                                                                                                                                      |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                                                                                     | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | <p>„Harninkontinenz bei geriatrischen Pati-enten“ präferiert bei den übrigen zugelassenen Optionen keinen Wirkstoff. Die Auswahl der Primärtherapie soll individuell anhand des Risikoprofils und der Anfälligkeit für Nebenwirkungen gestellt werden (2). Auch die amerikanische Leitlinie zur Behandlung des ÜAB-Syndroms empfiehlt, bei der Therapieentscheidung insbesondere das Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen (3). Die Leitlinie „Harninkontinenz der Frau“ sieht dagegen eine Indikation für Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in erster Linie bei Patientinnen, bei denen entweder eine Antimuskarinika-Unverträglichkeit bzw. keine Wirksamkeit vorliegt oder Kontraindikationen bestehen. Die Begrün-dung für diese Empfehlung ist unklar, da in einem Statement die Wirksamkeit von Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten als gleichwertig mit Antimuskarinika und als überlegen hinsichtlich des Risikos für eine Restharnbildung angesehen wird (1). Zusammenfassend entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT aus Sicht der AkdÄ dem aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland.</p> |                                                  |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung<br/>S. I.16–I.24,<br/>I.30–I.32</p> <p>Dossier pU<br/>Modul 4A<br/>S. 85–97</p> | <p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt zur Nutzenbewertung die Studie <b>EMPOWUR</b> und die sich daran anschließende Extensi-onsstudie vor. Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) EMPOWUR verglich Vibegron (n = 500) mit Tolterodin (n = 400) oder Placebo (n = 500) über 12 Wochen. Ko-primäre Endpunkte waren die Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz-Episoden. Nach Abschluss der Studie EMPOWUR wechselten insgesamt 506 Patienten in die doppelblinde 40-wöchige Extensionsstudie. Patienten, die in der Studie EMPOWUR in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Arm randomisiert worden waren, verblieben im Rahmen der Extensionsstudie in den jeweiligen Behandlungsrmen; Patienten aus dem Placeboarm wurden für die Extensionsstudie im Verhältnis 1:1 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsrarm randomisiert. Die Anzahl der</p>                                                                                                                                                                               |                                                  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                 | <p>Patienten, die durchgängig über 52 Wochen Vibegron- bzw. Tolterodin erhielten, beträgt 182 bzw. 141. Von diesen Patienten wurden 176 (Vibegron) bzw. 136 (Tolterodin) in die primäre Analyse eingeschlossen, weil sie mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei ihnen mindestens eine auswertbare Veränderung gegenüber der Miktionsmessung zu Studienbeginn vorlag. Primärer Endpunkt der Extensionsstudie waren unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>In die Studie EMPOWUR wurden Erwachsene mit seit mindestens drei Monaten bestehendem ärztlich diagnostiziertem ÜAB-Syndrom eingeschlossen, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit aufwiesen. Studienteilnehmer mussten durchschnittlich <math>\geq 8</math> Miktionen pro Tag aufweisen. Je nach Häufigkeit der durchschnittlichen Dranginkontinenz-Episoden wurde zwischen einer „ÜAB trocken“ (<math>&lt; 1</math> Episode pro Tag) und einer „ÜAB feucht“ unterschieden (<math>\geq 1</math> Episode pro Tag). Ausgeschlossen waren unter anderem Patienten mit vorherigen Verletzungen, Operationen oder neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Parkinson), welche den unteren Harntrakt oder seine Nervenversorgung beeinträchtigen könnten. Außerdem war eine Studienteilnahme nicht möglich, wenn ein Blasentraining oder eine Elektrostimulation in den 28 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde bzw. wenn eine solche Behandlung geplant war.</p> <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>In der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation waren die Patientencharakteristika zwischen den Armen weitgehend ausgeglichen (Tabelle 2). Überwiegend war der imperative Harndrang mit einer Dranginkontinenz verbunden (etwa 80 % der Teilnehmer). Die im Mittel hohe Miktionsfrequenz von 11 Miktionen/Tag weist auf eine schwere</p> |                                                  |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile                                                                                         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|------------|----------|----------|-----------------------|------|------|-------------|------|------|----------------|----|----|-----------------------------------------|---|---|---------------------------|-----|-----|------------------------------|-----|------|--|
|                                                                                                      | <p>Ausprägung des ÜAB-Syndroms hin. Dennoch hatte die Mehrheit der Patienten im Jahr vor Studienbeginn keine medikamentöse Therapie des ÜAB-Syndroms erhalten: Nur 15 % (Vibegron) bzw. 10 % (Tolterodin) hatten Antimuskarinika eingenommen und 5 % (Vibegron) bzw. 7 % (Tolterodin) waren mit einem Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten behandelt worden.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung von Vibegron relevanten Teilpopulation der Extensionsstudie von EM-POWUR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Vibegron<br/>n = 176</th><th>Tolterodin<br/>n = 136</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (MW)</td><td>62 Jahre</td><td>61 Jahre</td></tr> <tr> <td>weibliches Geschlecht</td><td>78 %</td><td>79 %</td></tr> <tr> <td>„ÜAB nass“*</td><td>81 %</td><td>78 %</td></tr> <tr> <td>Miktionen (MW)</td><td>11</td><td>11</td></tr> <tr> <td>Episoden mit imperativem Harndrang (MW)</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr> <td>Dranginkontinenz-Episoden</td><td>2,6</td><td>2,4</td></tr> <tr> <td>Blutdruck <math>\geq</math> 140/90 mmHg</td><td>6 %</td><td>11 %</td></tr> </tbody> </table> <p>MW: Mittelwert<br/>*durchschnittlich <math>\geq</math> 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tagebuch-Tag</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Vibegron<br>n = 176 | Tolterodin<br>n = 136 | Alter (MW) | 62 Jahre | 61 Jahre | weibliches Geschlecht | 78 % | 79 % | „ÜAB nass“* | 81 % | 78 % | Miktionen (MW) | 11 | 11 | Episoden mit imperativem Harndrang (MW) | 8 | 8 | Dranginkontinenz-Episoden | 2,6 | 2,4 | Blutdruck $\geq$ 140/90 mmHg | 6 % | 11 % |  |
|                                                                                                      | Vibegron<br>n = 176                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tolterodin<br>n = 136                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| Alter (MW)                                                                                           | 62 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 61 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| weibliches Geschlecht                                                                                | 78 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 79 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| „ÜAB nass“*                                                                                          | 81 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 78 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| Miktionen (MW)                                                                                       | 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| Episoden mit imperativem Harndrang (MW)                                                              | 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| Dranginkontinenz-Episoden                                                                            | 2,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| Blutdruck $\geq$ 140/90 mmHg                                                                         | 6 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 11 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung<br/>S. I.25–I.33</p> <p>Dossier pU<br/>Modul 4A<br/>S. 97–98</p> | <p><b><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Die Aussagesicherheit der Studie EMPOWUR und der sich anschließenden Extensionsstudie sind laut IQWiG durch folgende Vorgaben des Protokolls eingeschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie EMPOWUR mussten die Patienten eine gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit aufweisen. Zudem durfte ergänzend zur</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vibegron zur Behandlung von Erwachsenen mit überaktiver Blase zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 (Extensionsstudie der Studie RVT-901-3003) heran.</p> <p><b>Unsicherheiten der Studien 3003 und 3004</b></p> |                     |                       |            |          |          |                       |      |      |             |      |      |                |    |    |                                         |   |   |                           |     |     |                              |     |      |  |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>medikamentösen Therapie kein Blasentraining und keine Elektrostimulation erfolgen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Patienten mit einer schweren Grunderkrankung und auf Patienten mit begleitendem Blasentraining bzw. begleitender Elektrostimulation ist deshalb unklar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Kontrollgruppe durfte die Dosierung von Tolterodin bei Unverträglichkeiten nicht von 4 mg auf 2 mg reduziert werden, obgleich laut Fachinformation diese Anpassung möglich ist. Hierdurch wird wahrscheinlich die Häufigkeit von UE im Kontrollarm überschätzt, insbesondere die Häufigkeit von Mundtrockenheit.</li> <li>• Ein Wechsel in die Extensionsstudie erfolgte nur, wenn erstens die Studie EMPOWUR abgeschlossen worden war, zweitens der Patient der weiteren Studienteilnahme zustimmte und drittens nach Ansicht des Prüfarztes keine neuen gesundheitlichen Probleme aufgetreten waren, die zu einer Verfälschung der Studienergebnisse führen könnten. Es ist anzunehmen, dass sowohl die Studienabbrüche von EMPOWUR als auch die Bereitschaft zur Teilnahme an der Extensionsstudie und die ärztliche Einschätzung der Eignung von bestimmten Patientenmerkmalen beeinflusst waren, wie z. B. während der Studie aufgetretenen UE, der Symptomlinderung durch die Studienmedikation und vorbestehenden Begleiterkrankungen. In</li> </ul> | <p><i>Eingeschlossene Patientenpopulation in die Studie 3003</i></p> <p>In die Studie 3003 wurden Patientinnen und Patienten mit ÜAB eingeschlossen, die bestimmte Kriterien zu Häufigkeit von Episoden zum imperativen Harndrang, Dranginkontinenz sowie Miktionshäufigkeit erfüllen sollten (siehe Studienbeschreibung). In den aktuellen Leitlinien<sup>1,2,3</sup> ist die Diagnosestellung der ÜAB jedoch nicht an bestimmte Vorgaben zur Anzahl an Miktionen bzw. Episoden mit imperativem Harndrang oder Dranginkontinenz geknüpft. Vielmehr steht laut Leitlinien der Grad der Belastung durch die Miktionshäufigkeit für die Patientinnen und Patienten im Vordergrund.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Einschlusskriterien der Studie 3003 in Bezug auf die Miktionshäufigkeit als hinreichend für das Vorliegen einer ÜAB angesehen, da diese insgesamt die Definition der ÜAB gemäß Leitlinien ausreichend abbilden.</p> <p>Darüber hinaus 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 Teilnahme der Studie 3003 ausgeschlossen. Diese Einschränkung entspricht jedoch nicht dem Versorgungsalltag und auch die S2k-Leitlinien<sup>1,2</sup> empfehlen für das</p> |

<sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2022): Harninkontinenz der Frau, AWMF-Registernummer 015-091, Leitlinienklasse S2k, Stand Dezember 2021, Version 1.0 [online].

[https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l\\_S2k\\_Harninkontinenz-der-Frau\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf)

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al. (2024): Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie, Version 7.1 (update 2024), S2k-Leitlinie [online]. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l\\_S2e\\_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie\\_2024-01\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf)

<sup>3</sup> International Continence Society (2025), Factsheet: Overactive Bladder [online]. <https://www.ics.org/public/factsheets/overactivebladder>

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>der Studie EMPOWUR brachen in beiden Armen ähnlich viele (etwa 10 %) der Teilnehmer die Studie ab und auch die Gründe für den Studienabbruch waren vergleichbar. Bezüglich des Übergangs in die Extensionsstudie fehlen jedoch genauere Informationen. Der pU gibt lediglich an, dass insgesamt 14 % der Patienten nach Abschluss von EMPOWUR nicht an der Extensionsstudie teilnahmen. Es ist deshalb unklar, inwieweit die für die Nutzenbewertung herangezogenen Patientengruppen im Kontroll- und Interventionsarm strukturgleich waren.</p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die Studie EMPOWUR und ihre Extensionsstudie trotz der genannten Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, die Aussagesicherheit der Ergebnisse jedoch reduziert ist.</p> | <p>vorliegende Patientenkollektiv diese nicht-medikamentösen Maßnahmen.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen bleibt insgesamt unklar, inwieweit diese nicht-medikamentösen Maßnahmen für die Studienpopulation indiziert waren. Zudem können aus den Studienunterlagen keine konkreten Angaben zum Einsatz dieser Maßnahmen vor oder während der Studien 3003 und 3004 entnommen werden.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In den Studien wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.</p> <p><i>Übergang von Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004</i></p> <p>Für den Übergang der Patientinnen und Patienten von der Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004 ergeben sich folgende Unsicherheiten:</p> <p>Etwa 10 % der 1 518 in die Studie 3003 eingeschlossenen Studienteilnehmenden haben die Studie vorzeitig abgebrochen und hatten keine Möglichkeit in die Extensionsstudie überzugehen. Aus den Studienunterlagen geht zwar hervor, dass die Studienabbrüche in der Studie 3003 zwischen den Studienarmen (Vibegron, Tolterodin und Placebo) vergleichbar häufig auftraten und aus ähnlichen Gründen erfolgten (beispielsweise aufgrund der Rücknahme der Einwilligung zur</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                            | <p>Studienteilnahme, wegen Lost to Follow-up sowie aufgrund von UEs). Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist keine Beurteilung möglich, ob die Gründe, die bei den Studienteilnehmenden zur Einwilligungsrücknahme geführt haben, zwischen den Studienarmen unterschiedlich waren. Auch wenn der Anteil der Personen mit einer solchen Rücknahme eher niedrig war (2,6 % im Vibegron-Arm, 3,0 % im Tolterodin-Arm, 3,9 % im Placebo-Arm), verbleibt damit eine Unsicherheit, ob eine ungleiche Verteilung der Abbruchgründe zwischen den Studienarmen vorliegt.</p> <p>Zudem war geplant, dass von den Studienteilnehmenden, die die Studie 3003 abgeschlossen hatten, etwa 500 Personen in die Extensionsstudie 3004 übergehen sollten. In der Publikation Staskin et al., 2021<sup>4</sup> wurde berichtet, dass sich 506 von 587 Studienteilnehmenden (ca. 86 %), die als erste die Studie 3003 beendet hatten, für die Teilnahme an der Studie 3004 entschieden haben und auch die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Unter anderem durften die Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie nicht teilnehmen, wenn im vorherigen Studienverlauf neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren, die nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten. Die Vorgabe, dass die weitere Studienteilnahme von der Entscheidung der Patientinnen und Patienten und dem fehlenden Vorliegen eines Ausschlusskriteriums abhing, kann potenziell zu einer Beeinträchtigung der Strukturgleichheit führen, da diese Punkte zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sein können.</p> |

<sup>4</sup> Staskin et al. (2021), 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>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                            | <p>Für die verbleibenden 14 % der 587 Teilnehmenden der Studie 3003 liegen keine Informationen vor, aus welchen Gründen diese von der Teilnahme an der Extensionsstudie ausgeschlossen wurden (z. B. ob bei diesen Personen neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren) bzw. aus welchen Gründen sie sich gegen die Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden haben. Da diese fehlenden Gründe potenziell informativ sein können, bleibt folglich unklar, ob schlussendlich eine Beeinträchtigung der Strukturgleichheit der Studienarme vorliegt.</p> <p>Insgesamt wird zwar davon ausgegangen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beim Übergang von der Studie 3003 zur Extensionsstudie 3004 nicht in einem Maße beeinträchtigt ist, dass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten, jedoch wird auf Basis dieser Unsicherheiten das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.</p> <p><b>Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation</b></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die vorgelegte Teilpopulation relevant, die während der beiden Studien 3003 und 3004 – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurden. Diese Teilpopulation umfasst 182 Patientinnen und Patienten im Vibegron-Arm und 141 Patientinnen und Patienten im Tolterodin-Arm.</p> |

| Seite, Zeile                                                                                                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------|----------------------------------------------------|--|--|--|----------|-----|-----|--|----------------------|------|------|----------------------------------|--------------------------------------------------|--|--|--|----------|------|------|--|----------------------|------|------|----------------------------------|------------------------------------------|--|--|--|----------|-----|-----|--|----------------------|------|------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|--|--|--|----------------------------------------------------|
| <div>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung<br/>S. I.34–I.48</div> <div>Dossier pU<br/>Modul 4A<br/>S. 98–223</div> | <p><b>Endpunkte</b></p> <p>Unter Vibegron nahmen <i>Episoden imperativen Harndrangs</i> und die <i>Miktionshäufigkeit</i> bis Woche 52 ähnlich stark ab wie unter Tolterodin. Die Häufigkeit von <i>Inkontinenzepisoden</i> sank unter Vibegron statistisch signifikant stärker als unter Tolterodin (siehe Tabelle 3). Überwiegend (&gt; 80 %) äußerte sich die Inkontinenz als Dranginkontinenz. Auch bei isolierter Analyse der Dranginkontinenz-Episoden war die höhere Wirksamkeit von Vibegron statistisch signifikant.</p> <p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Vibegron in der Studie EMPOWUR und der Extensionsstudie</p> <table><tr><th></th><th>Vibegron</th><th>Tolterodin</th><th>MWD (95 % CI)<br/>p-Wert</th></tr><tr><td colspan="4"><b>Imperativer Harndrang</b> (Anzahl Episoden/24h)</td></tr><tr><td>Baseline</td><td>7,9</td><td>8,1</td><td></td></tr><tr><td>Änderung zu Woche 52</td><td>–3,4</td><td>–3,2</td><td>–0,15 (–1,07; 0,77)<br/>p = 0,749</td></tr><tr><td colspan="4"><b>Miktionshäufigkeit</b> (Anzahl Miktionen/24h)</td></tr><tr><td>Baseline</td><td>11,1</td><td>11,3</td><td></td></tr><tr><td>Änderung zu Woche 52</td><td>–2,4</td><td>–2,0</td><td>–0,43 (–1,06; 0,20)<br/>p = 0,183</td></tr><tr><td colspan="4"><b>Inkontinenz</b> (Anzahl Episoden/24h)</td></tr><tr><td>Baseline</td><td>3,1</td><td>2,9</td><td></td></tr><tr><td>Änderung zu Woche 52</td><td>–2,1</td><td>–1,6</td><td>–0,48 (–0,84; –0,12)<br/>p = 0,009</td></tr><tr><td colspan="4">CI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz</td></tr></table> <p>Der <i>Gesundheitszustand</i> wurde mittels EQ-5D VAS (European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale) und die <i>Symptomatik</i> mittels</p> |                                                  | Vibegron                          | Tolterodin | MWD (95 % CI)<br>p-Wert | <b>Imperativer Harndrang</b> (Anzahl Episoden/24h) |  |  |  | Baseline | 7,9 | 8,1 |  | Änderung zu Woche 52 | –3,4 | –3,2 | –0,15 (–1,07; 0,77)<br>p = 0,749 | <b>Miktionshäufigkeit</b> (Anzahl Miktionen/24h) |  |  |  | Baseline | 11,1 | 11,3 |  | Änderung zu Woche 52 | –2,4 | –2,0 | –0,43 (–1,06; 0,20)<br>p = 0,183 | <b>Inkontinenz</b> (Anzahl Episoden/24h) |  |  |  | Baseline | 3,1 | 2,9 |  | Änderung zu Woche 52 | –2,1 | –1,6 | –0,48 (–0,84; –0,12)<br>p = 0,009 | CI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz |  |  |  | <p>Siehe Ausführungen zum nachfolgenden Punkt.</p> |
|                                                                                                               | Vibegron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tolterodin                                       | MWD (95 % CI)<br>p-Wert           |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| <b>Imperativer Harndrang</b> (Anzahl Episoden/24h)                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| Baseline                                                                                                      | 7,9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8,1                                              |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| Änderung zu Woche 52                                                                                          | –3,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | –3,2                                             | –0,15 (–1,07; 0,77)<br>p = 0,749  |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| <b>Miktionshäufigkeit</b> (Anzahl Miktionen/24h)                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| Baseline                                                                                                      | 11,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 11,3                                             |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| Änderung zu Woche 52                                                                                          | –2,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | –2,0                                             | –0,43 (–1,06; 0,20)<br>p = 0,183  |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| <b>Inkontinenz</b> (Anzahl Episoden/24h)                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| Baseline                                                                                                      | 3,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2,9                                              |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| Änderung zu Woche 52                                                                                          | –2,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | –1,6                                             | –0,48 (–0,84; –0,12)<br>p = 0,009 |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |
| CI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                                   |            |                         |                                                    |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                  |                                                  |  |  |  |          |      |      |  |                      |      |      |                                  |                                          |  |  |  |          |     |     |  |                      |      |      |                                   |                                                  |  |  |  |                                                    |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile                                   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <p>OAB-q LF (Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form), PGI(Patient Global Impression)-Change, PGI-Severity und PGI-Control erhoben. Keine dieser Auswertungen zeigte in der für die Nutzenbewertung relevanten Gesamtpopulation einen signifikanten Unterschied zwischen Vibegron und Tolterodin. Eine Subgruppenanalyse ergab für Patienten <math>\geq 65</math> Jahre eine häufigere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zunahme des OAB-q LF um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn) unter Vibegron als unter Tolterodin (60 % vs. 44 % der Patienten). Der Behandlungsunterschied erreichte knapp statistische Signifikanz (Relatives Risiko [RR] 1,38; 95 % CI (Konfidenzintervall) 0,99–1,92; <math>p = 0,049</math>).</p> <p>Die Gesamtzahl der <i>UE</i> war unter Vibegron und Tolterodin ähnlich hoch (66 % vs. 61 %). Auch die Häufigkeit schwerwiegender <i>UE</i> unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. <i>Mundtrockenheit</i> trat signifikant seltener unter Vibegron auf (1,7 % vs. 7,1 %; RR 0,23; 95 % CI 0,07–0,83; <math>p = 0,014</math>).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung<br>S. I.49–I.53 | <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ teilt die Sicht des IQWiG, dass der Behandlungsunterschied einer halben Inkontinenzepisode pro Tag klinisch nicht relevant ist. Außerdem stimmt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Reduktion von Mundtrockenheit allein nicht ausreichend ist, um einen Zusatznutzen von Vibegron abzuleiten. Wie das IQWiG erläutert, wäre der Behandlungsunterschied zudem wahrscheinlich geringer ausgefallen, hätte im Kontrollarm die Möglichkeit der Dosisreduktion von Tolterodin bei Unverträglichkeiten bestanden.</p> <p>In einer Subgruppenanalyse wurde bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre unter Vibegron häufiger die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert als unter Tolterodin. Das IQWiG leitet daraus einen Anhaltspunkt für einen</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>Es liegen die Ergebnisse der Studien 3003 und 3004 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die Teilpopulation betrachtet, die während der beiden Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.</p> <p>In den Studien traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>geringen Zusatznutzen von Vibegron bei Pa-tienten <math>\geq 65</math> Jahre ab. Aus Sicht der AkdÄ gibt es jedoch keine externe Evidenz, welche das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse stützen könnte. Laut pU ist aufgrund der Vielzahl durchgeführter Einzeltests „bei Betrachtung zur Konsistenz eines Subgruppeneffektes über die Endpunkte hinweg ausschließlich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einer möglichen Effektmodifikation auszugehen“ (Dossier pU Modul 4A, S. 214). Diese Bedingung ist für das Merkmal Alter <math>&lt; 65</math> Jahre vs. <math>\geq 65</math> Jahre nicht erfüllt, da hier lediglich vier von 18 durchgeführten Interaktionstests ein signifikantes Ergebnis aufweisen (Dossier pU Modul 4A, S. 216). Nach Einschätzung der AkdÄ ist das Ergebnis der Subgruppenanalyse deshalb am ehesten als zufallsbedingt zu werten, zumal nur äußerst knapp eine Signifikanz erreicht wurde (95 % CI 0,99–1,92; <math>p = 0,049</math>).</p> <p>Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Studiendaten aus Sicht der AkdÄ keine klinisch relevante Symptombesserung, Verbesserung der Lebensqualität oder Vermeidung von Nebenwirkungen durch Vibegron im Vergleich zu Tolterodin bei Erwachsenen mit ÜAB-Syndrom.</p> | <p>statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                       |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                        | Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist. |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen von Vibegron bei der symptomatischen Therapie des ÜAB-Syndroms bei Erwachsenen nicht belegt.</p> |                                                                                                                                                                                        |

## Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S2k-Leitlinie Leitlinie Harninkontinenz der Frau:  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l\\_S2k\\_Harninkontinenz-der-Frau\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf) (letzter Zugriff: 11. Juni 2025). Langversion, Version 1.0, AWMF-Register-Nr.: 015-091, Stand: Dezember; 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Kontinenz Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften. S2k-Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten - Diagnostik und Therapie:  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l\\_S2e\\_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie\\_2024-01\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf) (letzter Zugriff: 11. Juni 2025). Langversion, Version 7.1, AWMF-Register-Nr.: 084-001, Stand: Januar; 2024.
3. Cameron AP, Chung DE, Dielubanza EJ, Enemchukwu E, Ginsberg DA, Helfand BT et al. The AUA/SUFU Guideline on the diagnosis and treatment of idiopathic overactive bladder. J Urol 2024; 212(1):11–20. doi: 10.1097/JU.0000000000003985.

## 5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 23.06.2025                                                                                                                                  |
| Stellungnahme zu  | Vibegron (Obgemsä)                                                                                                                          |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Charlottenstraße 59<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Vibegron (Obgemsa) von Pierre Fabre Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Vibegron ist unter anderem zugelassen als symptomatische Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) bei Erwachsenen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid fest. Das IQWiG unterteilt in die Subgruppen (A) Patientinnen und Patienten <math>\geq 65</math> Jahre und sieht hier einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für die Subgruppe (B) Patientinnen und Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung zwischen zwei o. g. Subgruppen aufgrund einer Effektmodifikation bei der Lebensqualität (OAB-q LF Gesamtscore). Die statistisch signifikanten Vorteile bei der Gesamtinkontinenz werden vom IQWiG nicht in die Gesamtabwägung herangezogen. Die Bewertung basiert auf einer herangezogenen Studie mit einem Vergleich zu Tolterodin. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p> |                                                                                             |
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Der Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

**Literatur:**

## 5.7 Stellungnahme von Dr. med. Volker Moll

|                   |                                                     |
|-------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum             | << 25. Juni 2025 >>                                 |
| Stellungnahme zu  | << A25-39 - Vibegron/Obgemsa >>                     |
| Stellungnahme von | << <i>Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg</i> >> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Die Effektivität einer OAB-Therapie lässt sich nur bedingt durch statistische Daten erfassen. Das Krankheitsbild ist erheblichen Schwankungen vor allem durch tagesindividuelle Trinkmenge, konsumierte Nahrungsmittel, körperliche Aktivität und Witterung unterworfen.</p> <p>Die bisherige Therapielandschaft besteht aus Anticholinergika, bei denen durch Nebenwirkungen (v.a. Mundtrockenheit und Obstipation) die Therapie treue bekanntermaßen schlecht ist und die vor allem bei älteren Patienten oft nicht oder nur eingeschränkt angewendet werden können (anticholinerge Last, Polymedikation, Multimorbidität). Die bisher einzige Alternative bestand in Mirabegron (Betmiga), das als erster <math>\beta_3</math>-Agonist praktisch ohne relevante Nebenwirkungen angewendet werden kann, leider aber nur einen geringen Effekt auf die OAB-Symptomatik zeigt.</p> <p>Insofern kam es bisher zu häufigen (und kostspieligen) Therapiewechseln oder Kombinationstherapien.</p> <p>Der Einsatz von Vibegron (Obgemsä) hat die Therapielandschaft revolutioniert, indem fast alle Patienten mit dem Therapieeffekt sehr zufrieden waren und in der Regel das Präparat sehr gut vertragen haben.</p> <p>Dass diese Beobachtung kein Einzelfall ist, zeigt die Tatsache, dass etwas ab April des Jahres das Medikament in vielen Apotheken wegen Lieferschwierigkeiten nicht zu erhalten war – die Firma war schlicht ausverkauft.</p> <p>All dies belegt aus meiner Sicht einen erheblichen Zusatznutzen, der in der vorliegenden Nutzenbewertung - mit teils fragwürdigen wissenschaftlichen Argumenten – zu negativ dargestellt wird.</p> | <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Obgemsä“ mit dem Wirkstoff „Vibegron“. Der Wirkstoff Vibegron ist zugelassen bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien RVT-901-3003 und die zugehörige Extensionsstudie RVT-901-3004 vor. Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die Teilpopulation relevant, die während der beiden Studien durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.</p> <p>In den Studien traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand, Symptomatik, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang sowie Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten</p> |



Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Der Zusatznutzen im klinischen Alltag, der in der Kombination einer ein-deutig besseren Verträglichkeit und damit besseren Therapietreue ge-paart mit einer mindestens der Vergleichstherapie nicht unterlegenen Wirkung besteht, ist aus meiner Sicht nicht wegzudiskutieren. | <p>von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen &lt; 65 Jahre und ≥ 65 Jahre abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergibt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> <p>Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Seite,<br>Zeile    | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I.9<br>Absatz<br>2 | <p>Anmerkung:</p> <p>Der Vergleich der jeweils empfohlen Dosierung ist wissenschaftlich korrekt. Nur so kann Wirkung und Nebenwirkung verzerrungsfrei verglichen werden. Eine notwendige Dosisreduktion des Kompara-tors hätte einerseits ebenfalls einen Nachteil bezüglich Verträglich-keit, gleichzeitig aber mit Sicherheit eine schlechtere Wirksamkeit von Tolterodin gezeigt. Und dies hatten die Gutachter genauso kriti-siert und mit einem Verzerrungspotential bezüglich der Bewertung der Endpunkte bewertet.</p> <p>Diese Anmerkung gilt auch für die diversen Wiederholungen im Ver-lauf der Nutzenbewertung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dieser Absatz und die Wiederholungen seines Inhalts sind entbehr-lich (z.B. I.46/Absatz 5)</p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vibegron zur Behandlung von Erwachsenen mit überaktiver Blase zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 (Extensionsstudie der Studie RVT-901-3003) heran.</p> <p><i>Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In den Studien wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.</p> |

Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Seite,<br>Zeile     | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I.25<br>Absatz<br>2 | <p>Anmerkung:</p> <p>Der Ausschluss von Patien*innen, die ein Blasentraining oder eine Elektrostimulation in den 28 Tagen vor dem Screening durchführten oder planten eine solche Behandlung während der Studie zu begin-nen, ist wissenschaftlich korrekt, denn es sollte die Effektivität von 2 Substanzen geprüft werden. Eine zusätzliche Therapie hätte die Er-gebnisse verfälscht. Ferner entspricht es für das Gros der Patient*in-nen nicht dem klinischen Alltag solche Therapien parallel zu einer Medikation einzusetzen. Das erwähnte Beckenbodentraining dient der Therapie einer Belastungsinkontinenz und hat nichts mit der zu behandelnden OAB zu tun.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Absatz ist entbehrlich</p> | <p><i>Unsicherheiten hinsichtlich der Eingeschlossenen Patientenpopulation in die Studie 3003</i></p> <p>In die Studie 3003 wurden Patientinnen und Patienten mit ÜAB eingeschlossen, die bestimmte Kriterien zu Häufigkeit von Episoden zum imperativen Harndrang, Dranginkontinenz sowie Miktionshäufigkeit erfüllen sollten (siehe Studienbeschreibung). In den aktuellen Leitlinien<sup>1,2,3</sup> ist die Diagnosestellung der ÜAB jedoch nicht an bestimmte Vorgaben zur Anzahl an Miktionen bzw. Episoden mit imperativem Harndrang oder Dranginkontinenz geknüpft. Vielmehr steht laut Leitlinien der Grad der Belastung durch die Miktionshäufigkeit für die Patientinnen und Patienten im Vordergrund.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Einschlusskriterien der Studie 3003 in Bezug auf die Miktionshäufigkeit als hinreichend für das</p> |

<sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2022): Harninkontinenz der Frau, AWMF-Registernummer 015-091, Leitlinienklasse S2k, Stand Dezember 2021, Version 1.0 [online].

[https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l\\_S2k\\_Harninkontinenz-der-Frau\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf)

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al. (2024): Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie, Version 7.1 (update 2024), S2k-Leitlinie [online]. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l\\_S2e\\_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie\\_2024-01\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf)

<sup>3</sup> International Continence Society (2025), Factsheet: Overactive Bladder [online]. <https://www.ics.org/public/factsheets/overactivebladder>

Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                         | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Vorliegen einer ÜAB angesehen, da diese insgesamt die Definition der ÜAB gemäß Leitlinien ausreichend abbilden.</p> <p>Darüber hinaus 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 Teilnahme der Studie 3003 ausgeschlossen. Diese Einschränkung entspricht jedoch nicht dem Versorgungsalltag und auch die S2k-Leitlinien<sup>1,2</sup> empfehlen für das vorliegende Patientenkollektiv diese nicht-medikamentösen Maßnahmen.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen bleibt insgesamt unklar, inwieweit diese nicht-medikamentösen Maßnahmen für die Studienpopulation indiziert waren. Zudem können aus den Studienunterlagen keine konkreten Angaben zum Einsatz dieser Maßnahmen vor oder während der Studien 3003 und 3004 entnommen werden.</p> |
| I.27<br>Z 7/8   | <p>Anmerkung:</p> <p>„Interpretierbarkeit der Daten jedoch nicht <u>vollständig</u> infrage gestellt.“ Schon die Formulierung „nicht vollständig“ stellt eine unsachliche Vorverurteilung dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | „vollständig“ streichen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| I.41            | <p>Anmerkung:</p> <p>Hier wird pauschal geurteilt: „Aufgrund der Unsicherheiten beim Übergang der Patientinnen und Patienten aus der Studie RVT-901-3003 in die Extensionsstudie RVT-901-3004 ist das endpunktüber-greifende Verzerrungspotenzial für die Studien RVT-901-3003 / RVT-901-3004 als hoch einzustufen.“ Dies ist wissenschaftlich inakzeptabel. In der Verlängerungsstudie wurden die Placebopatienten der Studie 3003 auf die beiden Therapiearme randomisiert, was ein gängiges Vorgehen bei Verlängerungsstudien ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Verzerrungspotenzial streichen</p> | <p><i>Unsicherheiten hinsichtlich des Übergangs von Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004</i></p> <p>Für den Übergang der Patientinnen und Patienten von der Studie 3003 in die Extensionsstudie 3004 ergeben sich folgende Unsicherheiten:</p> <p>Etwa 10 % der 1 518 in die Studie 3003 eingeschlossenen Studienteilnehmenden haben die Studie vorzeitig abgebrochen und hatten keine Möglichkeit in die Extensionsstudie überzugehen. Aus den Studienunterlagen geht zwar hervor, dass die Studienabbrüche in der Studie 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). Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist keine Beurteilung möglich, ob die Gründe, die bei den Studienteilnehmenden zur Einwilligungsrücknahme geführt haben, zwischen den Studienarmen unterschiedlich waren. Auch wenn der</p> |

Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Anteil der Personen mit einer solchen Rücknahme eher niedrig war (2,6 % im Vibegron-Arm, 3,0 % im Tolterodin-Arm, 3,9 % im Placebo-Arm), verbleibt damit eine Unsicherheit, ob eine ungleiche Verteilung der Abbruchgründe zwischen den Studienarmen vorliegt.</p> <p>Zudem war geplant, dass von den Studienteilnehmenden, die die Studie 3003 abgeschlossen hatten, etwa 500 Personen in die Extensionsstudie 3004 übergehen sollten. In der Publikation Staskin et al., 2021<sup>4</sup> wurde berichtet, dass sich 506 von 587 Studienteilnehmenden (ca. 86 %), die als erste die Studie 3003 beendet hatten, für die Teilnahme an der Studie 3004 entschieden haben und auch die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Unter anderem durften die Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie nicht teilnehmen, wenn im vorherigen Studienverlauf neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren, die nach Ansicht der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten. Die Vorgabe, dass die weitere Studienteilnahme von der Entscheidung der Patientinnen und Patienten und dem fehlenden Vorliegen eines Ausschlusskriteriums abhing, kann potenziell zu einer Beeinträchtigung der</p> |

<sup>4</sup> Staskin et al. (2021), 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>

Stellungnehmer: Dr. med. Volker Moll, uro-aid Augsburg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Strukturgleichheit führen, da diese Punkte zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sein können.</p> <p>Für die verbleibenden 14 % der 587 Teilnehmenden der Studie 3003 liegen keine Informationen vor, aus welchen Gründen diese von der Teilnahme an der Extensionsstudie ausgeschlossen wurden (z. B. ob bei diesen Personen neue gesundheitliche Probleme aufgetreten waren) bzw. aus welchen Gründen sie sich gegen die Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden haben. Da diese fehlenden Gründe potenziell informativ sein können, bleibt folglich unklar, ob schlussendlich eine Beeinträchtigung der Strukturgleichheit der Studienarme vorliegt.</p> <p>Insgesamt wird zwar davon ausgegangen, dass die Strukturgleichheit der Studienarme beim Übergang von der Studie 3003 zur Extensionsstudie 3004 nicht in einem Maße beeinträchtigt ist, dass die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten, jedoch wird auf Basis dieser Unsicherheiten das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.</p> |

#### Literaturverzeichnis

## 5.8 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Martin C. Michel

|                   |                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| Datum             | 23.6.20225                                                    |
| Stellungnahme zu  | Vibegron                                                      |
| Stellungnahme von | <i>Prof. Dr. med. Martin C. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET</i> |



### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin C. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Ich gebe diese Stellungnahme ab in meiner Funktion als Mitglied des Arbeitskreises Funktionelle Urologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, als weltweit führender Experte auf dem Gebiet der medikamentösen Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase (ÜAB), sowie basierend auf meiner spezifischen Befassung mit b3-Adrenozeptoren der Harnblase seit zwei Jahrzehnten. |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin C. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG argumentiert in seiner frühen Nutzenbewertung, dass eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Dranginkontinenz um 0,47 [KI -0,79; -0,14] nur einen geringen Zusatznutzen darstellt (Tabelle 15). Dem kann ich mich nicht anschließen. So hat eine systematische Übersicht und Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Muskarinrezeptorantagonisten in der Behandlung der ÜAB (zweckmäßige Vergleichstherapie) festgestellt, dass Antimuskarinika und Placebo die Dranginkontinenzepisoden um 1,73 bzw. 1,06 Episoden pro Tag senken, d.h., dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Placebo um 0,67 Episoden pro Tag überlegen ist [1]. Wenn Vibegron der zweckmäßigen Vergleichstherapie um 0,47 Episoden überlegen war, ist dies eine Wirkungssteigerung um ca. 70%. Eine derartige Verbesserung der Wirkung stellt für mich einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. In Analogie dazu ist auch eine stärkere Senkung der Inkontinenzepisoden um 0,48 (KI -0,84—0,12) ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dieser bezieht sich auf alle Altersgruppen, da er in der Gesamtpopulation und nicht nur in der Subanalyse nach Alter beobachtet wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Effektmodifikator Subgruppe Inkontinenz und Dranginkontinenz besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> | <p><i>Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie</i></p> <p>In den beiden Studien 3003 und 3004 wurde die Anzahl der Miktionen, der Episoden mit imperativem Harndrang, Inkontinenz sowie Dranginkontinenz und der Nykturien von den Patientinnen und Patienten in Miktionsstagebüchern jeweils 7 Tage vor den Visiten dokumentiert. Anhand der Aufzeichnungen wurde dann daraus der mittlere Wert pro 24 Stunden berechnet.</p> <p>Im Modul 4 legt der pharmazeutische Unternehmer neben den prädefinierten Auswertungen zur Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline auch verschiedene Responderanalysen vor, die zum Teil prädefiniert und zum Teil post hoc durchgeführt wurden. Vor dem Hintergrund, dass sich die vorgelegten Responseschwellen zwischen den Endpunkten mitunter unterscheiden und die Rationale für die Wahl der jeweiligen Responseschwellen nicht vorliegt, werden für die Endpunkte Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie ausschließlich die stetigen Analysen herangezogen.</p> <p>Bei den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin C. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Jedoch lässt sich aus den dazugehörigen Effektschätzern und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen nicht ableiten, dass mit dem mittleren Unterschied von jeweils einer halben Inkontinenz-Episode zwischen den beiden Behandlungsarmen klinisch relevante Effekte vorliegen. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> |
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Tabelle 15 stellt weiter fest, dass die UE Mundtrockenheit bei 1,7% mit Vibegron und 7,1% mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auftritt. Dieser Endpunkt wird aber als nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkung angesehen. Dem kann ich mich nur eingeschränkt anschließen. Zwar ist es korrekt, dass die Mundtrockenheit unter zweckmäßiger Vergleichstherapie oft nur mild bis moderat ist, aber dennoch ist Mundtrockenheit der häufigste Grund für eine Beendigung der Behandlung wegen einer UAW [2]. Damit kann die zweckmäßige Vergleichstherapie der mit erheblichem Leidensdruck und</p> | <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p>                                                                                                                                                                                                    |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin C. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>volkswirtschaftlichen Verlusten einhergehenden ÜAB bei Patienten ihren Nutzen nicht vollständig entfalten. Dies ist keine hypothetische Vermutung, da die Behandlung mit Vibegron eine größere Persistenz aufweist als die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ausmaß des geringeren Schadens ist beträchtlich.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG argumentiert in seiner frühen Nutzenbewertung, dass die nicht vorhandene Möglichkeit die Dosis von Tolterodin von 4 auf 2 mg pro Tag zu reduzieren, eine Verzerrung und erhebliche Unsicherheit darstellt, da durch eine solche Reduktion eine Verminderung von UAW in der Gruppe der zweckmäßigen Vergleichstherapie verhindert worden wäre (z.B. S. 19). Dieses Argument ist aus zwei Gründen fehlerhaft:</p> <p>Erstens sind die erfassten UAW in den Studien Inzidenzen; dies wird von den Zulassungsbehörden so vorgegeben. Da eine Reduktion der Dosis von Tolterodin lt. Fachinformation bei auftretenden UAW vorgesehen ist, hätte diese Reduktion die Häufigkeit/Inzidenz der UAW nicht beeinflusst; sie wäre erst nach dem Auftreten erfolgt. Insofern hätte eine Dosisreduktion theoretisch zwar die Prävalenz von UAW über die Zeit vermindert, aber nicht deren Inzidenz.</p> | <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In den Studien wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin C. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Zweitens zeigten die Dosis-Findungs-Studien, dass die Wirksamkeit von Tolterodin in der Behandlung der ÜAB dosisabhängig ist [4]. Eine Dosisreduktion hätte insofern zwar wahrscheinlich die Prävalenz von UAW vermindert, genauso wahrscheinlich aber auch die Wirksamkeit in der ITT Analyse. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass falls eine Verzerrung bezüglich der Verträglichkeit vorlag (Unterschätzung) auch für die Wirksamkeit eine Verzerrung bestand (Überschätzung). Damit hätte die Option eine Dosisreduktion von Tolterodin zuzulassen zwar zu einer besseren Verträglichkeit, aber auch zu einer geringeren Wirksamkeit geführt. Es ist als wahrscheinlich anzusehen, dass numerische Unterschiede für Wirksamkeitsparameter, die mit der gegebenen Stichprobengröße keine statistische Signifikanz erreichten, größer ausgefallen wären und in einigen Fällen die statistische Signifikanz erreicht hätten. Dies ist natürlich nur eine Annahme, aber diese Annahme ist entweder sowohl für die Verträglichkeit und Wirksamkeit oder für keine von beiden zu machen. Ein Verzerrungspotenzial nur für die Verträglichkeit, aber nicht für die Wirksamkeit anzunehmen, stellt als solches eine Verzerrung da.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials durch die mangelnde Möglichkeit zur Dosisreduktion von Tolterodin sollte auch erwähnen, dass dieses gleichermaßen für die Wirksamkeit gilt, dort aber in die entgegengesetzte Richtung.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Martin C. Michel, MAE, HonFBPhS, FASPET

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            |                                                     |

## Literaturverzeichnis

- 1. Reynolds, W.S., et al., *Comparative effectiveness of anticholinergic therapy for overactive bladder in women. A systematic review and meta-analysis*. Obstetrics and Gynecology, 2015. **125**(6): p. 1423-1432.
- 2. Vouri, S.M., et al., *Antimuscarinic use and discontinuation in an older adult population*. Arch Gerontol Geriatr, 2019. **80**: p. 1-11.
- 3. Chastek, B., et al., *Comparative analysis of real-world adherence and persistence patterns with vibegron, mirabegron, and anticholinergics in patients with overactive bladder: A retrospective claims study*. Neurourol Urodyn, 2024. **43**(7): p. 1504-1513.
- 4. Hills, C.J., S.A. Winter, and J.A. Balfour, *Tolterodine*. Drugs, 1998. **55**(6): p. 813-820.

## 5.9 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Markus Hübner

|                   |                                                                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | << 23. Juni 2025 >>                                                                                  |
| Stellungnahme zu  | << Vibegron/Obgemsa >>                                                                               |
| Stellungnahme von | << <i>Prof. Dr. med. Markus Hübner, Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg</i> >> |



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Hübner

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Eine Analyse der herangezogenen Studien sollte die tatsächlichen Interventionen berücksichtigen und nicht unter der Möglichkeit anderer Ergebnisse Interventionsarme ex post in ihrem Design ändern. Dies ist meines Erachtens in der Evidenzbeurteilung nicht zulässig. Siehe hierzu auch spezielle Aspekte. |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Hübner

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Ein statistische signifikanter Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OAB q LF) ist in der Altersgruppe 65 Jahre und älter gegeben. 1,38 (0,99;1,92), <math>p=0,049</math>. Weshalb der Zusatznutzen hier als gering eingeschätzt wird, ist nicht schlüssig erläutert.</p> <p>Dies ist insbesondere deswegen interessant, da Sie eine Dosisreduktion im Tolterodinarm vorschlagen, um eine Reduktion des UE Mundtrockenheit zu erreichen. Dann wäre die Wirksamkeit doch auch herabgesetzt? Und die Lebensqualität höher?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bitte um Änderung/klare Erläuterung</p> | <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem OAB-q LF erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen herangezogen, die eine klinisch relevante Verbesserung abbilden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor: Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vibegron-Arm im Vergleich zum Tolterodin-Arm. Für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre zeigt sich weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Effektmodifikation spiegelt sich jedoch in keinen weiteren patientenrelevanten Endpunkten wider. Zudem ist die medizinische Rationale für diese Altersgrenze unklar. Insgesamt werden die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ als nicht hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Hübner

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Für den Endpunkt Mundtrockenheit, der im klinischen Alltag eine der wichtigsten von den Patientinnen angegebenen Nebenwirkungen ist, ist ein Zusatznutzen gegeben. RR 0,23 (0,07;0,83), p=0,015. Hier ist Vibegron also überlegen. Die Argumentation, dass es „unklar sei, inwiefern dieses UE im Tolterodinarm gegebenfalls hätte vermieden bzw. reduziert werden können, wenn (...) die Möglichkeit zur Dosisreduktion bei Unverträglichkeit bestanden hätte. Dies trägt ebenfalls zur reduzierten Aussagesicherheit für diesen Endpunkt bei.“ ist nicht nachvollziehbar. Bei einer systematischen Evidenzanalyse können die Interventionsarme nicht aus der ex post Analyse geändert werden. Eine Dosisreduktion hätte vielleicht die Mundtrockenheit weniger wahrscheinlich gemacht, sicherlich die erwünschten Wirkungen aber eben auch. Die kognitiven Risiken wären aber die gleichen. [1-3]</p> <p>Folgen Sie dieser Argumentation, müssten sie auch die Option in Erwägung ziehen, dass die Lebensqualität im Tolterodinarm bei einer Dosisreduktion niedriger wäre, als bei Vibegron. Dies haben Sie nicht angegeben.</p> | <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Hübner

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Die Reduktion der Tolterodin-Dosis kann zwar die Häufigkeit von Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit verringern, aber die kognitiven Risiken – insbesondere das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und Demenz – sind dosisabhängig, aber auch bei niedrigen Dosen und insbesondere bei älteren Patienten klinisch relevant. Anticholinergika wie Tolterodin sind mit einem erhöhten Risiko für kognitive Nebenwirkungen und Demenz assoziiert, während <math>\beta</math>3-Agonisten wie Vibegron diese Risiken nicht aufweisen, da sie nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden und keine anticholinerge Wirkung haben. [4, 5]</p> <p>Mehrere randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen zeigen, dass Vibegron eine vergleichbare Wirksamkeit wie Anticholinergika bei der Behandlung des OAB aufweist, jedoch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil besitzt, insbesondere hinsichtlich Mundtrockenheit und kognitiver Sicherheit. [6] Die Inzidenz von Mundtrockenheit unter Vibegron ist signifikant niedriger als unter Tolterodin, unabhängig von der Dosierung. [2] Die Reduktion der Tolterodin-Dosis würde zudem die therapeutische Wirksamkeit beeinträchtigen, da die Wirksamkeit dosisabhängig ist. [1, 3].</p> <p>Zusammenfassend ist <b>die Überlegenheit von Vibegron hinsichtlich Nebenwirkungsprofil und kognitiver Sicherheit ein klinisch relevanter</b></p> | <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In den Studien wurde die Gabe von Vibegron gegenüber Tolterodin bei Erwachsenen mit diagnostizierter ÜAB untersucht. Gemäß Fachinformation kann die tägliche Dosis von Tolterodin bei Unverträglichkeiten von 4 mg auf 2 mg reduziert werden. In den beiden Studien waren jedoch jegliche Dosisanpassungen nicht erlaubt. Insgesamt ist unklar, in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, wenn die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Es liegen die Ergebnisse der Studien 3003 und 3004 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die Teilpopulation betrachtet, die während der beiden Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.</p> <p>In den Studien traten keine Todesfälle auf.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Hübner

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>ter Zusatznutzen</b>, der nicht allein durch Dosisanpassung von Tolterodin ausgeglichen werden kann. [6]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bitte um Korrektur / Überarbeitung</p> | <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Hübner

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen &lt; 65 Jahre und ≥ 65 Jahre abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> <p>Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Huang, W., et al., *Comparative efficacy and adverse effects of  $\beta$ 3-agonists and antimuscarinics in overactive bladder: a network and component network meta-analysis*. Eur J Clin Pharmacol, 2025.
2. Mitcheson, H.D., et al., *Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) Administered Once Daily as Monotherapy or Concomitantly with Tolterodine in Patients with an Overactive Bladder: A Multicenter, Phase IIb, Randomized, Double-blind, Controlled Trial*. Eur Urol, 2019. **75**(2): p. 274–282.
3. Staskin, D., 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): p. 316–324.
4. Frankel, J., et al., *An Evaluation of the Efficacy and Safety of Vibegron in the Treatment of Overactive Bladder*. Ther Clin Risk Manag, 2022. **18**: p. 171–182.
5. Rechberger, T. and A. Wróbel, *Evaluating vibegron for the treatment of overactive bladder*. Expert Opin Pharmacother, 2021. **22**(1): p. 9–17.
6. Su, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder*. Medicine (Baltimore), 2021. **100**(5): p. e23171.

### 5.10 Stellungnahme von Dr. med. Fabian Queißert

|                   |                                                                                                                                                                      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 23.6.2025                                                                                                                                                            |
| Stellungnahme zu  | Vibegron                                                                                                                                                             |
| Stellungnahme von | Dr. med. Fabian Queißert,<br>Leiter Bereich Kontinenz und Neurourologie,<br>Klinik für Urologie und Kinderurologie<br>Universitätsklinikum Münster,<br>48149 Münster |



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Fabian Queißert

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>An der IQWiG-Stellungnahme gibt es viele Punkte, die zumindest diskutabel sind. Signifikante Verbesserungen werden kleingeredet (bspw. der angeblich zu geringe Effekt bei der Reduktion der Inkontinenzepisoden (-69.2% für Vibegron vs. 58.3% für Tolterodin, <math>p=0.005</math>)) und klare Vorteile bei den Nebenwirkungen heruntergespielt (77% weniger Mundtrockenheit für Vibegron im Vergleich mit Tolterodin), obwohl diese einer der Hauptgründe für das Absetzen einer OAB-Medikation sind [1]. Hinzu kommt, dass eine Assoziation zwischen einer medikamentös induzierten Xerostomie und der Entstehung von Karies mehrfach nachgewiesen werden konnte [2]. Außer Acht wird naturgemäß gelassen, dass in allen objektiven Effizienzdaten Vibegron im Vorteil ist und Effekte bei stärker gewerten Studien das Signifikanzniveau klar erreichen dürften. Insbesondere einen Aspekt möchte ich aber detaillierter ausführen, der in der Stellungnahme gänzlich unbeachtet blieb und im klinischen Alltag höchst relevant ist:</p> <p><b>Wie die Verwendung von Vibegron zu einer Reduktion der Morbidität von Patienten mit überaktiver Harnblase (overactive bladder, OAB) führen kann:</b></p> <p>Was prospektiv randomisierte placebokontrollierte Studien wie EMPOWUR oft nicht zeigen können, sind Effekte, die sich erst bei Betrachtung einer größeren Population OAB- Pat. bzw. einem längeren Follow up klarer darstellen lassen. Anticholinergika wie Tolterodin führen zu ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungen. In der Staskin-Studie kann dieses an einer signifikant höheren Rate an Probanden mit einer Mundtrockenheit unter Tolterodin gegenüber Vibegron abgelesen werden [3]. Das IQWiG wertet dieses Kriterium als „nicht ausreichend“ für einen Zusatznutzen, erkennt aber die Information, die sich dahinter versteckt: In der Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB-Skala) wird die anticholinerge Gesamtlast gemessen und das attributale Risiko für das</p> | <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Es liegen die Ergebnisse der Studien 3003 und 3004 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die Teilpopulation betrachtet, die während der beiden Studien – und damit durchgängig über einen Zeitraum von 52 Wochen – mit Vibegron oder Tolterodin behandelt wurde.</p> <p>In den Studien traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (erhoben mittels Symptom Bother Score, PGI-Change, PGI-Severity und PGI-Control), Miktionshäufigkeit, Imperativer Harndrang und Nykturie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ergibt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Die Reduktion um eine halbe Inkontinenz-Episode pro Tag wird jedoch nicht als klinisch relevanter Vorteil bewertet. Diese Einschätzung erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass sich die Vorteile nicht in anderen patientenrelevanten Endpunkten wie der Miktionshäufigkeit, dem imperativen Harndrang oder der Nykturie widerspiegeln.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den OAB-q LF, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin. Die Ergebnisse der beobachteten Effektmodifikation</p> |

Stellungnehmer: Dr. med. Fabian Queißert

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Auftreten von Folgeerkrankungen angegeben. Anticholinergika wie Tolterodin werden mit einem Punktwert von 3, also in der höchsten Gruppe gelistet [4].</p> <p>Mehrere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen der Einnahme anticholinergischer Medikamente und einem erhöhten Risiko für kognitive Beeinträchtigungen sowie Demenz, insbesondere bei älteren Menschen:</p> <p>In einer 2015 veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie von Gray et al. wurden 3.434 Personen ab 65 Jahren über eine mediane Dauer von 7,3 Jahren beobachtet [5]. Die Ergebnisse zeigten, dass eine langfristige Einnahme anticholinergischer Medikamente mit einem Anticholinergika-Belastungswert (ACB) von 3 oder mehr signifikant mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz assoziiert war. Das Risiko war dosisabhängig: Je höher die kumulierte Dosis, desto stärker stieg das Risiko an. Auch Coupland et al. konnten 2019 in einer groß angelegten Fall-Kontroll-Studie mit 58.769 Demenzpatienten und 225.574 Kontrollpersonen aus dem britischen Clinical Practice Research Datalink (CPRD) einen signifikanten Zusammenhang feststellen [6]. U.a. bei anticholinergen Medikamenten zur Behandlung von Harndranginkontinenz, entsprechend einem ACB-Score <math>\geq 3</math> bestand ein deutlich erhöhtes Demenzrisiko. Der Effekt war am stärksten, wenn die Exposition mehr als zehn Jahre vor der Diagnosestellung lag. Die Odds Ratio für hohe kumulative Dosen lag bei 1,49 (95 %-Konfidenzintervall: 1,44–1,54). Risacher et al. analysierten an 451 älteren Erwachsenen mithilfe von MRT und PET die Auswirkungen einer anticholinergen Belastung auf die Gehirnstruktur und -funktion [7]. Personen mit einem ACB-Score <math>\geq 3</math> zeigten signifikant geringeres Hirnvolumen, eine reduzierte Glukoseverwertung im Gehirn – ein Marker</p> | <p>durch das Merkmal „Alter“ werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE), schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für das UE Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Vorteil von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin abgeleitet.</p> <p>Zusammengenommen wird festgestellt, dass für Erwachsene mit überaktiver Blase ein Zusatznutzen für Vibegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt ist.</p> |

Stellungnehmer: Dr. med. Fabian Queißert

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>für neuronale Aktivität – sowie schlechtere Leistungen bei Tests des episodischen Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen.</p> <p>Nicht allein die kognitiven Einschränkungen, auch die daraus hervorgehenden Folgeerkrankungen bedeuten ein höheres Morbiditätsrisiko bei Erhöhung der anticholinergen Last. In der systematischen Übersichtsarbeit von Stewart et al. 2021 wurde der Zusammenhang zwischen der anticholinergen Belastung durch Medikamente und dem Sturz- und Frakturrisiko bei älteren Menschen ab 65 Jahren untersucht [8]. 8 Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 274.647 Teilnehmenden wurden eingeschlossen. In allen inkludierten Arbeiten war eine mittlere (ACB 2-3) bis hohe anticholinerge Belastung (<math>\geq 4</math>) - gemessen anhand der Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) Scale - signifikant mit einem erhöhten Risiko für Stürze assoziiert. Die Autoren schlossen daraus, dass insbesondere eine moderate bis hohe anticholinerge Medikamentenbelastung bei älteren Menschen mit einem deutlich erhöhten Sturzrisiko verbunden ist.</p> <p>Verstärkt wird der Effekt durch das erhöhte Sturzrisiko für Patientinnen mit Dranginkontinenz generell. Brown et al. untersuchten eine Kohorte von 6049 Patientinnen mit einer Osteoporose auf Sturzereignisse und mögliche relevante Begleiterkrankungen [9]. Das Vorliegen einer Harndranginkontinenz erhöhte in einer multivariaten Analyse das Risiko für Stürze um 26% (<math>p &lt; 0.0001</math>), das Risiko für das Auftreten von Sturzbedingten Frakturen um 34% (<math>p = 0.02</math>) gegenüber einer nicht betroffenen Kohorte. Vor diesem Hintergrund darf ein Doppeleffekt für Vibegron angenommen werden, reduziert es doch in der EMPOWUR-Studie die Frequenz der</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Dr. med. Fabian Queißert

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Dranginkontinenz-Episoden jeweils signifikant um -1.8 gegenüber dem Ausgangswert bzw. -0.47 (<math>p=0.005</math>) gegenüber Tolterodin in Woche 52 [3].</p> <p>Dass sich die vorbeschriebenen Effekte in der EMPOWUR-Studie nicht deutlicher in den Ergebnissen zeigten, liegt an 2 Besonderheiten:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. lassen sich kognitive Einschränkungen erst in Studien mit langem Follow Up nachweisen, sind aber hoch relevant, da die meisten Patienten eine OAB-Dauermedikation benötigen, die langfristigen Effekte also auch eintreten können</li><li>2. sind vor allem ältere Patienten mit anticholinerger Polymedikation und relevanten Begleiterkrankungen von einer OAB betroffen, werden aber in Zulassungsstudien wie EMPOWUR bewusst nicht eingeschlossen, um eine Selektionsbias zu vermeiden. Nur um 2 Beispiele zu nennen: Patienten mit Morbus Parkinson sind in allen Fällen von einer überaktiven Harnblase betroffen [10], auch leiden OAB-Patienten weit öfter als die Normalbevölkerung an einer Depression [11]. Beides sind Patientengruppen, die meist eine anticholinerge Polymedikation aufweisen</li></ol> <p>Diskutabel ist in Conclusio sicherlich, ob ein 36-jähriger Sportler mit OAB-Beschwerden signifikant eher von Vibegron als von einem Anticholinergikum profitiert. Sicher ist aber, dass das bei dem/der typisch komorbiden OAB-Pat. &gt;65 Jahre der Fall ist. Diese Überlegenheit sollte sich nach meiner Einschätzung in der Preisgestaltung widerspiegeln, sonst droht eine 2-Klassenmedizin, d.h. Selbstzahler oder solvente Betroffene mit Bereitschaft zur Zuzahlung werden Vibegron erhalten und der „gemeine“ GKV-Patient muss sich mit den nebenwirkungsreicheren und langfristig schädlicheren, aber günstigeren Anticholinergika begnügen.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Dr. med. Fabian Queißert

| Allgemeine Anmerkung                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Mit freundlichen Grüßen<br><br> |                                                     |
|                                                                                                                  |                                                     |
|                                                                                                                  |                                                     |

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Vibegron**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juli 2025

von 10.00 Uhr bis 10.51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH**:

Herr Dr. Neckermann

Frau Dr. Alizei

Frau Dietrich

Frau Woods

Angemeldeter Teilnehmender der **Urologischen Klinik, Ev. Krankenhaus Witten GmbH**:

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Angemeldeter Teilnehmender der **uro-aid Augsburg**:

Herr Dr. Moll

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Michel

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Frauenheilkunde, UKM Freiburg**:

Herr Prof. Dr. Hübner

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Urologie und Kinderurologie, UKM Münster**:

Herr Dr. Queißert

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Togan

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit der mündlichen Anhörung zu Vibegron. Es ist eine etwas unglücklich gelaufene Geschichte. Wir hatten zuerst ein Festbetragsdossier, und jetzt bewerten wir ein reguläres Dossier. Basis der heutigen Anhörung sind das nach der Aussetzung des Verfahrens vorgelegte Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pierre Fabre, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Frau Professor Dr. Bauer, Chefärztin der Urologischen Klinik München-Planegg, Herr Professor Dr. Wiedemann, Urologische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Witten, Herr Dr. Moll, Urologie-Ärztehaus Augsburg, Herr Professor Dr. Michel, Mitglied des Arbeitskreises Funktionelle Urologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Herr Professor Dr. Hübner, Klinik für Frauenheilkunde vom Universitätsklinikum Freiburg, und Herr Dr. Queißert, Oberarzt Urologie UKM Münster. Als Verbände haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pierre Fabre Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Neckermann, Frau Dr. Alizei, Frau Dietrich und Frau Woods, für die Urologische Klinik des Evangelischen Krankenhauses Witten Herr Professor Dr. Wiedemann, für uro-aid Augsburg Herr Dr. Moll, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Michel, für die Klinik für Frauenheilkunde am UKM Freiburg Herr Professor Dr. Hübner – er fehlt –, für die Klinik für Urologie und Kinderurologie am UKM Münster Herr Dr. Queißert, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Togan und Herr Dr. Wilken sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zum Dossier und zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Danach treten wir in die Frage- und Antwort-Runde ein, wie wir das üblicherweise tun. Wer macht das für Pierre Fabre?

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Das werde ich tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Danke schön. Bevor ich beginne, würden wir uns gerne als Team vorstellen. Ich hoffe, das ist in Ordnung für Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem.

**Frau Dr. Alizei (Pierre Fabre):** Guten Morgen! Mein Name ist Elahe Alizei. Ich bin Medical Advisor bei der Firma Pierre Fabre und habe die Erstellung des Nutzendossiers medizinisch begleitet.

**Frau Dietrich (Pierre Fabre):** Guten Morgen auch von meiner Seite. Mein Name ist Cassidy Dietrich. Ich bin Market Access Managerin bei Pierre Fabre und habe das Nutzendossier sowie die Stellungnahme verantwortet.

**Frau Woods (Pierre Fabre):** Guten Morgen! Mein Name ist Michelle Woods. Ich bin Market Access Managerin und Medical Writer und habe das Nutzendossier sowie die Stellungnahme erstellt.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Mein Name ist Kai Neckermann. Ich leite die Market Access-Abteilung bei Pierre Fabre. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank für die einführenden Worte. Wie Sie bereits ausführten, geht es heute um Obgemma mit



dem Wirkstoff Vibegron, das für die symptomatische Therapie von Patientinnen und Patienten mit überaktiver Blase zugelassen wurde. Die Belastung dieser Erkrankung kann erheblich sein. Betroffene erleben oft eine Einschränkung ihrer Lebensqualität, da sie sich nirgendwo aufhalten können, ohne zu wissen, wo sich die nächste Toilette befindet. Sie schämen sich, fühlen sich unsicher, was zu sozialer Isolation, Schlafstörungen und emotionalem Stress führt.

Vibegron ist ein neuer Beta-3-Adrenozeptor-Agonist, der Beta-3-Adrenozeptoren in der Blase stimuliert und damit für eine effiziente Relaxation des Detrusormuskels verantwortlich ist. Dadurch wird die Symptomatik deutlich reduziert und dies bei einer gleichzeitig guten und langanhaltenden Verträglichkeit. In meiner Einleitung werde ich kurz auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vibegron eingehen und am Ende zur Diskussion um die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Stellung nehmen.

In der Nutzenbewertung stellt das IQWiG bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Zusatznutzen für Patienten über 65 Jahre fest. Dies begrüßen wir sehr, da insbesondere ältere Patienten einen starken Leidensdruck erfahren. Allerdings konnte Vibegron auch signifikante Verbesserungen für die Gesamtpopulation zeigen; denn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin, einem Anticholinergikum, hatten alle Patienten unter Vibegron signifikante und in der klinischen Praxis relevante Reduktionen sowohl der Gesamtinkontinenz- als auch der Dranginkontinenz-Episoden. Diese Verbesserung ist deshalb so wichtig, weil die ständige Angst vor einem unkontrollierten Harnverlust, die damit verbundene Einschränkung des Bewegungsradius sowie die körperliche Belastung durch das häufige Wasserlassen zu einer großen psychischen Belastung führt, die zu einem Verlust des Selbstwertgefühls und sozialer Isolation führen kann. Auch bei der Verträglichkeit konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Mundtrockenheit für alle Patienten gezeigt werden.

Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte gerade auf diesen Aspekt besonders eingehen, da Mundtrockenheit doch viel mehr belastet, als es dieser Begriff auf den ersten Blick erscheinen lässt. Extreme Mundtrockenheit führt zu Schwierigkeiten beim Sprechen und Schlucken, was den Alltag erheblich beeinträchtigt. Das Essen ist unangenehm, da Speichelfluss eine wichtige Rolle bei der Vorverdauung der Nahrung spielt. Das Risiko für Zahnprobleme wie Karies und Zahnfleischerkrankungen ist erhöht, da der Speichel hilft, Bakterien im Mund zu neutralisieren. Die ständige Trockenheit im Mund führt zu einem unangenehmen Geschmack und Mundgeruch, was das Selbstbewusstsein und das soziale Leben der Patientinnen und Patienten beeinträchtigt. Mundtrockenheit ist übrigens der häufigste Grund für einen Therapieabbruch unter Anticholinergika, und genau deshalb betrachten wir die signifikante Reduktion dieser Nebenwirkung als sehr relevant.

Zum Schluss möchte ich noch zur Frage der Dosisreduktion von Tolterodin kommen: Das Ausmaß der besseren Verträglichkeit von Vibegron stellt nach Aussagen des IQWiG – ich zitiere – „eine Unsicherheit dar, da unklar bleibt, in welchem Umfang UEs im Vergleichsarm gegebenenfalls hätten vermieden werden können, falls die Möglichkeit der Dosisreduktion bestanden hätte“. Zunächst sei angemerkt, dass in der Fachinformation von Tolterodin keine Erläuterungen zu den Unverträglichkeiten vorliegen, die eine Dosisreduktion bedingen würden. Eine konkrete Empfehlung für eine Dosisreduktion von Tolterodin wird nur für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion gemacht. Beides sind Funktionsstörungen, die in der Studie überhaupt nicht auftraten. Aber wann würde ein Arzt die Dosis sonst reduzieren? Selbstverständlich nur dann, wenn eine belastende Nebenwirkung bereits aufgetreten ist. Die Unsicherheit der Abschätzung des Effekts scheint uns daher überschaubar.

Schließlich erlauben Sie uns bitte die Anmerkung, dass wir uns schon fragen, warum eine potenziell geringere Wirksamkeit von Tolterodin bei einer Dosisreduktion bei der Diskussion um die Nutzenbewertung vollständig ausgespart blieb.

Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! in der Gesamtschau ergibt sich daher aus unserer Sicht durch die signifikante Verbesserung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin ein Hinweis für einen Zusatznutzen für Patientinnen und

Patienten unabhängig vom Alter. – Wir freuen uns auf den Austausch mit Ihnen, und ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Neckermann, für diese Einführung. Die erste Frage geht direkt an Sie oder Ihr Team: Mich würde interessieren, aus welchen Gründen die Teilnehmenden der Studie 3003, die nicht in die Extensionsstudie 3004 übergangen – das waren immerhin 14 Prozent der 587 Patienten – aus der Extensionsstudie ausgeschlossen worden sind. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Dietrich hat sich gemeldet.

**Frau Dietrich (Pierre Fabre):** Ich glaube, hier ist es wichtig, dass wir schauen, auf welche Grundlage sich das Nutzendossier bezieht, und die Grundlage sind nun einmal die Studienunterlagen, das heißt das Protokoll und der SAP. Per Protokoll war vorgesehen, dass 500 Patienten in die Extensionsstudie übergehen. Wir haben jetzt 506 Patienten in die Extensionsstudie eingeschlossen, haben auch die Rekrutierung relativ schnell geschafft. Eine systematische Erfassung, warum die Patienten die Teilnahme an der Extensionsstudie abgelehnt haben, war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Es ist auch wichtig, die Abbruchgründe oder die Abbruchraten der 3003 anzuschauen. Wir sehen, dass über alle Arme 10 Prozent der Patienten abgebrochen haben, auch die Abbruchgründe haben sich über die Behandlungsarme sehr gleichmäßig verteilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das nehme ich zunächst einmal so zur Kenntnis. Frau Nink vom IQWiG, Sie haben sich direkt dazu gemeldet.

**Frau Nink:** Ja, vielen Dank, Herr Hecken. Ich würde gerne auf diesen Punkt eingehen, weil er für die Interpretation der Studie relativ wichtig ist. Dieser Übergang in die Extensionsstudie ist ein kritischer Punkt. Sie haben beschrieben, dass es 10 Prozent der Patientinnen und Patienten gab, die diesen ersten Teil, die 12-Wochen-Studie, nicht abgeschlossen haben. Das sind einmal 10 Prozent, aber im Weiteren geht es um die circa 14 Prozent, die nicht in die Extension übergegangen sind. Die einzigen Informationen, die wir dazu finden konnten und die wir dazu haben, konnten wir der Publikation zu der Studie entnehmen. Daher wissen wir, es war geplant, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, sondern die ersten 500 übergehen sollten. Wir wissen aber, dass Sie sozusagen 587 Patientinnen und Patienten fragen mussten, um dann zu den 506 zu kommen. Das heißt, 14 Prozent fehlen, und wir haben keine Informationen zu den Gründen.

Sie haben eben erläutert, dass Sie die nicht kennen. Wir haben zum Beispiel auch keine Informationen dazu, wie die sich auf die Studienarme verteilen. Uns hat es schon etwas erstaunt, dass Sie zu diesem Punkt überhaupt keine Informationen vorgelegt haben. Ich bringe es einmal auf den Punkt: Wenn wir die Informationen aus der Publikation nicht gehabt hätten, hätten wir große Probleme mit der Interpretierbarkeit der Studie gehabt und hätten sie vermutlich nicht heranziehen können. Das wollte ich an der Stelle noch einmal sagen. Deshalb waren wir umso erstaunter, dass wir zu diesem Punkt überhaupt keine weiteren Informationen bekommen haben. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Frau Woods, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Woods (Pierre Fabre):** Wie Frau Dietrich bereits ausgeführt hat, war nicht vorgesehen zu erfassen, welche Patienten zu dem Zeitpunkt der Rekrutierung potenziell hätten in die Extensionsstudie übergehen können und diese abgelehnt haben. Klar war, dass eine Reduktion des Studienpools schon zum Studienbeginn der Studie 3003 sowie zur Extensionsstudie stattfinden sollte, dass der Studienpool von etwa 1.500 Patienten auf 500 Patienten reduziert werden sollte – in Linie mit der Guideline der EMA, wie eine Studie in dem Indikationsgebiet der überaktiven Blase dargestellt oder präsentiert oder durchgeführt werden soll.

Genau genommen sollten wir betrachten, dass wir eine sehr hochwertige Studie haben, in der wir vom Studienprotokoll, von den Vorgaben aus der 3003 bis hin zur 3004 alle Daten präsentiert haben, die verfügbar waren und die systematisch erfasst werden sollten. Es wurde von vornherein vorgesehen, dass in Anlehnung an der ICH-Guidance eine Reduktion auf 500 Patienten stattfinden sollte. Bei 506 Patienten hat man einen Cut gemacht. Im Endeffekt müssen wir uns von dieser Zahl aus der Staskin

et al. distanzieren, weil das nicht die Vorgabe ist, wie sie in den Studienprotokollen die eigentliche Evidenzgrundlage darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Woods. – Frau Nink, möchten Sie das kommentieren?

**Frau Nink:** Ja, das möchte ich gerne. Ich verstehe nicht, warum Sie sich von der Zahl distanzieren, weil das doch genau die Frage ist, um die es hier geht. Haben wir noch die ursprünglich bei der Randomisierung hergestellte Strukturgleichheit zwischen den beiden Gruppen? Die haben wir nur, wenn nicht in relevantem Maße Patientinnen und Patienten nicht weitermachen. Wenn sie nicht weitermachen, ist immer davon auszugehen, dass das potenziell informative Gründe sind. Das ist der kritische Punkt an dem Übergang zwischen der 12-Wochen-Studie und der Extensionsstudie. Wollen Sie jetzt sagen, dass die Zahl 587 falsch ist, die in der Publikation steht? Es ist aus unserer Sicht, ehrlich gesagt, nicht vorstellbar, dass alle Patienten, die Sie gefragt haben, tatsächlich weitergemacht haben, und das ist, glaube ich, auch nicht das, was Sie sagen wollten, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dietrich, bitte.

**Frau Dietrich (Pierre Fabre):** Ich glaube, das haben Sie auch angesprochen, was hier das Wichtigste ist, dass in der Extensionsstudie die Strukturgleichheit aufrechterhalten wurde. Wenn wir uns da die Baseline-Charakteristika ansehen, sehen wir, dass in den Armen die Strukturgleichheit aufrechterhalten wurde, was auch von Ihnen in der Nutzenbewertung angemerkt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, wir kommen nicht weiter, Frau Nink.

**Frau Nink:** Ja, das sehe ich auch so. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Sie auf der Liste, Frau Teupen und Herr Mühlbauer, aber ich stelle zunächst noch die allgemeine Frage an die Kliniker. So fangen wir üblicherweise an. Herr Neckermann hat eben vorgetragen, dass die Nebenwirkung Mundtrockenheit im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Behandlung mit der zVT eine sehr herausragende negative Rolle spielt. Mich würde Ihre Einschätzung zum Stellenwert dieser Mundtrockenheit interessieren und ganz generell ganz kurz die Effekte von Vibegron auf die Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch im Vergleich zu den bisherigen und bestehenden Therapieoptionen. Vielleicht einer oder zwei von den Klinikern dazu. Herr Dr. Moll hat sich gemeldet. Bitte schön.

**Herr Dr. Moll (uro-aid Augsburg):** Was die Mundtrockenheit angeht, hat noch ein ganz wichtiger Aspekt gefehlt. Mundtrockenheit bei einem OAB-Patienten ist besonders deshalb grausam, weil ich mich bemühe, möglichst weniger zu trinken, wenn ich als Patient einen zu häufigen Harndrang habe, was aus medizinischer Sicht falsch ist, aber menschlich von fast allen Patienten so gemacht wird. Wenn Sie eine Mundtrockenheit haben, zwingt die Sie eigentlich dazu, mehr zu trinken, weil Sie versuchen, einfach Flüssigkeit hineinzubekommen, und dann ist es in dem Setting besonders unangenehm. Wie gesagt, man kann diesen Punkt Mundtrockenheit nicht hoch genug aufhängen, weil das echt schwierig ist.

Was die Wirksamkeit angeht, ist es so: Ein Medikament kann nur dann wirken, wenn es genommen wird und wenn es lange genug genommen wird. Nach meiner Erfahrung ist es so, dass es bei der überaktiven Blase teilweise zwei, drei, vier Wochen dauern kann, bis der gewünschte Blaseneffekt eintritt – ich rede jetzt von der alten Welt, von den Anticholinergika –, dass aber Nebenwirkungen und gerade die Mundtrockenheit deutlich früher kommen. Wozu führt das? Die Leute nehmen das Zeug nicht mehr. Das ist unangenehm. Die setzen das ab. Die sagen, ich habe eigentlich keine Wirkung gemerkt. Ich habe nur einen trockenen Mund, und das ist unangenehm. Das ist a) für die Patienten schlecht und führt b) zu immer wiederkehrenden Therapiewechseln. In der alten Zeit gab es Leute, die haben drei, vier, fünf Anticholinergika durchprobieren müssen, was jedes Mal Geld kostet, was Arzt-Patienten-Kontakte kostet, was die Patienten unter Umständen auch Zuzahlung in der Apotheke kostet, und die Pillen werden dann nicht oder in nicht ausreichendem Maße genommen und kommen überhaupt nicht dazu zu wirken, weil es vorher wegen der Nebenwirkungen abgebrochen wird.

Was die Wirksamkeit angeht, ist es so, dass Vibegron sehr schnell gefühlt deutlich schneller als die Anticholinergika einen unglaublich guten Effekt auf die OAB liefert. Mir ist es immer ein Bedürfnis, das aus der Patientensicht zu sehen, weil das das ist, was ich Tag für Tag mache. Meine Mutter ist 90 Jahre alt und hat schon ewig ganz erhebliche Probleme. Das erste Päckchen Muster, das ich bekommen habe, habe ich meiner Mutter gegeben. Dann ruft die mich am nächsten Morgen an und sagt, Bub, warum hast du mir das nicht schon lange gegeben? Das ist unglaublich. Ich habe heute Nacht nicht vier, fünf Mal aufs Klo gemusst. Ich war nur zweimal draußen. Das sind Berichte, die man ganz regelmäßig bekommt und die man aus der Anticholinergika-Welt in dieser Form nicht kennt. Insofern glaube ich, dass da aus meiner Sicht klinisch für die Patienten ein erheblicher Zusatznutzen besteht, sowohl was die Nebenwirkung als auch was die Wirksamkeit angeht, der sich teilweise sicherlich nicht in irgendwelchen statistischen Daten darstellt. Ich finde, das sollte sich auch in der Nutzenbewertung niederschlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Moll. – Herr Professor Wiedemann.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Witten):** Ganz allgemein ist ein Risiko einer etwaigen Therapie das Produkt aus Eintrittswahrscheinlichkeit und Eintrittsschwere, und die Eintrittswahrscheinlichkeit der Mundtrockenheit ist hoch. Es ist die häufigste Nebenwirkung der anticholinergen Therapie. Die Eintrittsschwere ist ebenfalls hoch, weil die Mundtrockenheit gerne zum Therapieabbruch führt. Aus meiner Sicht ist Mundtrockenheit nicht eine Befindlichkeitsstörung, die man irgendwie dem Patienten mit der guten Empfehlung, ein paar Drops zu lutschen, überseht, es ist ein ernstzunehmendes Problem. Außerdem müssen wir berücksichtigen, dass es eine Altersgruppe trifft, die über 65-Jährigen, die aus physiologischen Gründen sowieso schon eine Mundtrockenheit haben, und dann kommt noch ein pharmakologischer Effekt dazu. Sie haben in dem Alter oftmals eine Multimedikation und darin auch eine anticholinerge Last. Das heißt, die Patienten haben Medikamente in ihrer Medikation, die Muskarinrezeptoren dämpfen, die wir alle nicht auf dem Schirm haben, zum Beispiel Digoxin, zum Beispiel Marcumar und andere – das kann man in den Rechner eingeben und ACB Calculator oder ACB Burden nachschauen. Das heißt, die Patienten haben bereits durch diesen Effekt eine Vorbelastung mit anticholinergen Substanzen, eine Neigung zur Mundtrockenheit, sodass sich eine anticholinerge Therapie dort besonders schädlich auswirkt. Aus meiner Sicht ist das Fehlen der Mundtrockenheit oder die signifikant gering auftretende Mundtrockenheit ein fundamentaler Vorteil. Es ist keine Befindlichkeitsstörung, die mal eben ein bisschen besser ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wiedemann. – Jetzt Herr Dr. Queißert, anschließend Herr Professor Michel. Danach werde ich Frau Teupen und Herrn Mühlbauer das Wort geben. Herr Queißert, bitte.

**Herr Dr. Queißert (Klinik für Urologie und Kinderurologie, UKM Münster):** Herr Professor Wiedemann hat mir bereits das Wort in den Mund gelegt. Ich möchte auf das anticholinerge Syndrom hinweisen, auf die Belastung der über 65-Jährigen, und vor allem auf etwas, was man dabei vergisst. Wir haben hier eine relativ kurzfristige Studie, die eigentlich nur auf das erste Jahr blickt. Aber wir müssen schauen, dass das Therapien sind, die langfristig erfolgen. Auch meine Stellungnahme enthält Verweise darauf, was anticholinerge Nebenwirkungen auch langfristig verursachen, was in solchen Studien nicht abgebildet werden kann, gerade im Bereich der kognitiven Störungen, der Sturzneigung etc. Ich will darauf hinweisen, dass diese Mundtrockenheit nur das sichtbare Symptom ist und dahinter noch viel mehr steckt, was Anticholinergika verursachen. Hier, denke ich, sollten wir bei diesem Medikament durchaus die Chance sehen, einen Großteil der Betroffenen vor einer solchen langfristigen Belastung durch Anticholinergika zu schützen. Das, denke ich, ist ein Ziel, das mir als Kliniker sehr am Herzen liegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Queißert. – Herr Professor Michel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Michel (DGU):** Ich schließe mich dem, was die Kollegen gesagt haben, sehr gerne und vollumfänglich an, möchte aber noch zu einem Teil der Wirksamkeit kommen. In der Bewertung durch das IQWiG wird gesagt, na ja, der Unterschied von 0,47 Dranginkontinenz-Episoden pro Tag ist nicht wirklich berauschend. Das hört sich erst einmal vernünftig an, allerdings haben große Metaanalysen

gezeigt, dass der Unterschied für diesen Parameter zwischen Placebo und aktiver Behandlung über alle Studien hinweg nur 0,67 ist. Das basierte alles auf Anticholinergika-Studien. Das heißt, dass wir hier eine Wirkungssteigerung um circa 70 Prozent des Unterschieds zwischen Anticholinergikum und Placebo haben. Dass dem kein großer Wert zugemessen wurde, kann ich nicht nachvollziehen. Das ist fast eine Verdopplung der Wirksamkeit gegenüber Placebo. Das halte ich für erheblich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Michel. – Jetzt habe ich Frau Teupen, die sich als erste gemeldet hatte, danach Herr Professor Mühlbauer. Bitte schön, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Wir haben jetzt schon, glaube ich, viele Fragen beantwortet. Bei meiner Frage wäre es auch um die Relevanz der Inkontinenz und Dranginkontinenz gegangen. Vielleicht können die anderen Experten auch noch etwas dazu sagen. Herr Michel, hat das, glaube ich, schon von sich aus angesprochen. Da ist immer die Frage der klinischen Relevanz. Das würde uns noch interessieren, vielleicht auch noch einmal zur Frage der Effektmodifikation Alter über und unter 65 Jahre, womit wir Probleme haben. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, was klinisch noch dahinter stecken könnte weil der Zusatznutzen sonst nur ab 65 Jahre gelten würde, bei 64 Jahren nicht. Das ist etwas schwierig. Vielleicht können Sie noch einen Satz dazu sagen, welche Rationalen dahinter stehen, einmal zu dem Endpunkt Inkontinenz und Dranginkontinenz und zum Effektschätzer vor allem der Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. Herr Dr. Queißert, Herr Professor Wiedemann und Herr Dr. Moll haben sich gemeldet. Bitte schön, Herr Queißert, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Queißert (Klinik für Urologie und Kinderurologie, UKM Münster):** Zur Relevanz muss man zwei Dinge beachten, zum einen die Lebensqualität, zum anderen medizinisch harte Fakten. Auf die Lebensqualität bezogen ist es so, dass wir wissen, dass Patienten mit Dranginkontinenz eine Lebensqualitätseinschränkung auf dem Niveau einer metastasierten Tumorerkrankung haben. Das heißt, wir reden hier nicht über banale, gutartige Inkontinenzprobleme – daran stirbt man nicht –, sondern wir reden über eine massive Einschränkung der Lebensqualität, und da können knapp 0,5 Toilettengänge pro Tag im Mittel – – Wir reden von Patienten, die teilweise auch mehr profitieren. Entschuldigung, wir reden von einer massiven Einschränkung, die man hoch bewerten muss. Ich weiß, es wird auch viel über onkologische Therapien gesprochen, aber wir haben hier wirklich eine schwere Erkrankung mit einem massiven Impact für das einzelne Leben.

Aus der klinischen Sicht ist das Thema Sturzneigung nur ein Beispiel. Wir haben Patienten, die zu einer Gruppe gehören, die teilweise wirklich komorbid, teilweise auch geriatrisch sind, die zur Sturzneigung neigen, und wir haben eine Doppelung. Wir haben zum einen die anticholinergischen Effekte, die ich vorhin erwähnt habe, aber wir haben auch die Sturzneigung, die sich durch die häufigen Toilettengänge erhöht. Wenn man vor allem die nächtlichen Beschwerden anschaut – und wir wissen, dass Vibegron auch nachts einen Effekt hat, der gegenüber Tolterodin besser ist –, dann kann man annehmen, dass die Patienten auch da rein klinisch seltener zum Beispiel eine Schenkelhalsfraktur erfahren werden, wenn man eine Population betrachten würde, die groß genug ist. Das sind zwei Aspekte, die ich hier einbringen wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Queißert. – Herr Professor Wiedemann.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Witten):** Ja, zwei Punkte: Die Altersgruppe der über 65-Jährigen, die hier adressiert wird, ist die kernbetroffene Gruppe. Die überaktive Blase und die Mischform zusammen mit der sogenannten Belastungsinkontinenz sind das Hauptproblem in dieser Altersgruppe, steigende Prävalenz. Wir reden hier von 40, teilweise sogar über 40 Prozent. Es handelt sich nicht um eine unbedeutende Subgruppe der über 65-Jährigen, sondern das ist die kernbetroffene Gruppe.

Der zweite Punkt ist, diese Einteilung in überaktive Blase nasse Form mit Inkontinenzerscheinungen und die trockene Form ohne ist aus meiner Sicht etwas künstlich und führt viel zu Verwirrung. Warum? Derselbe Patient, der Harndrang hat und noch mobil ist, schafft es, zur Toilette zu kommen, weil er schnell genug ist. Er hat die OAB dry, die trockene Form. Der Patient, der plötzlich nach seiner Schenkelhalsfraktur nach einem Schlaganfall immobil wird, bekommt die OAB wet, weil er einfach

nicht schnell genug zur Toilette kommt. Deshalb: In der Gruppe derjenigen, die immobil, die vielleicht älter sind und eine tatsächliche OAB wet haben, eine solche Reduktion der Inkontinenzepisoden durch ein Medikament erzielen zu können, ist aus meiner Sicht ein ungeheurer Vorteil und ein überzeugender Wirksamkeitsnachweis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Moll.

**Herr Dr. Moll (uro-aid Augsburg):** Jetzt muss ich doch einmal die Lanze für die unter 65-Jährigen brechen. Natürlich ist es besonders dramatisch und natürlich haben wir das Problem mit der anticholinergen Last bei den älteren Menschen, aber ein unter 65-Jähriger mit dem Vollbild einer OAB – und ich sehe die ständig in der Praxis – hat auch einen erheblichen Leidensdruck, davon, was das volkswirtschaftlich zum Beispiel durch die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit auch an Kosten nach sich zieht, wenn er ständig seine Arbeit unterbrechen und aufs Klo rennen muss, einmal ganz abgesehen. Es ist einfach so, dass auch die Jungen unter dieser Situation erheblich leiden. Die sind genervt, die sind gestresst, sie leiden auch unter der Mundtrockenheit. Insofern profitieren Patienten, und genau darum geht es doch eigentlich, mehr von diesem Medikament als von dem, was wir bisher im Armamentarium hatten. Ich muss noch einmal ganz ausdrücklich darauf hinweisen, dass die Jungen genauso erheblich profitieren. Dass es vielleicht bei den über 65-Jährigen besonders wichtig ist, gut und schön, aber wir können jetzt nicht auf einmal hergehen und sagen, weil es für die besonders wichtig ist, klammern wir die unter 65-Jährigen aus. Für die ist es auch wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Moll. – Frau Teupen, eine Nachfrage?

**Frau Teupen:** Die Frage war eben auch, weil die Patienten im Median nur 61 bzw. 62 Jahre alt waren und noch als Hinweis, 85, 90 Prozent hatten in der Studie keine Einnahme von Anticholinergika. Das vielleicht noch als Kommentar. Aber dann sind meine Fragen, glaube ich, beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich muss doch etwas Wasser in den Wein schütten, den wir jetzt so schön angerichtet haben. Was uns die geschätzten Herren Kliniker berichten, klingt alles sehr gut, aber es sieht nach den Daten so aus, als reden wir über ein anderes Medikament, als das, was hier getestet wurde. Eine halbe Inkontinenzepisode pro Tag ist tatsächlich wenig. Das muss man auch vor dem Hintergrund sehen, dass die Miktionshäufigkeit und der imperative Harndrang gegenüber dem Komparator nicht signifikant unterschiedlich waren.

Dann der nächste Punkt: Da muss ich wirklich sagen, lieber Herr Kollege Moll, selbstverständlich reduzieren Sie bei Tolterodin die Dosis bei heftig auftretender Mundtrockenheit und schauen, ob Sie damit klarkommen. Innerhalb der Gruppe können Sie das Medikament dann immer noch wechseln. Ich habe einmal im AVR-Arzneiverordnungsreport nachgesehen. Tolterodin wird nicht einmal zu 2 Prozent in der GKV-Welt verordnet. Es sind 30 Prozent Trosipium und 34 Prozent Solifenacin, wahrscheinlich gestützt auf einen großen Cochrane Review über 86 Studien über 30.000 Patienten aus 2012, wo Solifenacin gegenüber Tolterodin deutlich überlegen war. Also ist die Frage: War das wirklich der ideale Komparator, um eine Überlegenheit im Markt anzuschauen? Dementsprechend sage ich, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die ab 65 Jahre in der Subgruppenanalyse tatsächlich ein Signal ergab, hat der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4a auf der Seite 214 selbst geschrieben, dass er das für eine Zufallsbeobachtung hält.

Abschließend sage ich noch einmal: Herr Moll, Sie haben gerade gesagt, „die alte Welt der Antimuskarinika“. Wir haben bereits seit 2014 ein Medikament. Vibegron ist keineswegs das erste. Ich rede von Mirabegron, das ein ziemlich ähnliches Rezeptorverhalten hat und auf dem deutschen Markt mit gerade einmal 6 Prozent und fallender Tendenz keine große Rolle spielt. Dementsprechend frage ich mich: Wenn die Beta-3-Sympathomimetika tatsächlich so heftig überlegen sind, wie das hier geschildert wird, warum spielen sie dann zumindest mit dem einzigen bisherigen Vertreter keine Rolle im Verschreibungsmarkt? Ich schließe im Sinne von: lasst die Daten sprechen, und die Daten, die ich aus dieser Studie sehe, geben die Überlegenheit, die hier beschrieben wurde, in keinsten Weise her.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Moll, Herrn Dr. Queißert und Herrn Professor Wiemann zur Replik. Bitte schön, Herr Moll.

**Herr Dr. Moll (uro-aid Augsburg):** Zunächst einmal: Wir behandeln Patienten und keine Statistiken. Wir schauen, was mit den Patienten passiert und nicht auf irgendwelche Komastellen in irgendwelchen Studien. Zweitens. Wie Sie richtig sagen, wird Tolterodin kaum eingesetzt, Herr Mühlbauer. Warum wohl? Es hat offensichtlich Gründe, warum die Kollegenschaft dieses Medikament nicht nimmt. Eine Dosisreduktion von einem Medikament, mit dem ich schlechte Erfahrungen habe, kommt für mich nicht infrage, weil ich dieses Medikament primär erst einmal nicht einsetze. Ich muss erst viele andere probieren, bevor ich auf die Idee komme, Tolterodin einzusetzen.

Die zweite Geschichte ist: Selbstverständlich kennen wir Mirabegron, auf das wir große Hoffnungen gesetzt hatten, gerade aufgrund der Verträglichkeit, die genauso gut ist wie beim Vibegron. Aber leider Gottes ist die Wirksamkeit von Mirabegron so geringgradig gewesen, dass wir häufig zum Beispiel Patienten zumindest mit niedrig dosiertem Anticholinergikum kombiniert haben. Das heißt, er hat dann zwei Medikamente gebraucht, damit er überhaupt einen vernünftigen therapeutischen Effekt hatte. Das heißt, man hat den Effekt des Anticholinergikums mit Mirabegron noch ein wenig verbessert. Klar spielt Mirabegron keine Rolle mehr, wenn es einen anderen Vertreter aus seiner Gruppe gibt, der sehr viel stärker und sehr viel besser wirksam ist.

Ich weiß nicht, ob Ihnen bekannt ist, dass das Präparat Vibegron eine Zeit lang ausverkauft war. Das kommt nicht daher, dass plötzlich irgendwelche Marketinggenies unterwegs sind, sondern daher, dass sehr viele Kollegen mit ihren Patienten sehr gute Erfahrungen gemacht und das aufgeschrieben haben, und das hat offensichtlich sogar die Erwartungen des pharmazeutischen Unternehmers übertroffen. Das heißt, hier wird auch eine Abstimmung mit dem Rezeptblock gemacht. Das ist auch ein Ausdruck an Erfahrung, und zwar an breiter Erfahrung von vielen Kollegen, die an der klinischen Front sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Moll. – Direkt dazu Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich kann nur erwidern, dass die Wirksamkeit im indirekten Vergleich von Mirabegron, wenn man sich die Prozente anschaut, absolut genauso ist wie beim Vibegron. Wenn man sich als Pharmakologe die Rezeptorprofile, also die Effekte an den Rezeptoren anschaut, sieht man eigentlich keine plausible Erklärung für das, was Sie gerade beschreiben. Natürlich achte ich die klinische Erfahrung hoch, aber letztendlich können wir zum Beispiel über Zusatznutzen und therapeutischen Stellenwert beweisend und mit Evidenz nur durch gut gemachte vergleichende klinische Studien urteilen und das nicht einfach nur in die tägliche Erfahrungshand geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Dr. Queißert und Herr Professor Wiedemann. Danach müssen wir langsam zum Schluss kommen.

**Herr Dr. Queißert (Klinik für Urologie und Kinderurologie, UKM Münster):** Ich möchte zum einen auf das Argument eingehen, dass mit Mirabegron bereits ein Mimetikum auf dem Markt existiert und sich nicht durchsetzt, und dann noch kurz den Vergleich der beiden Präparate einsetzen. Wenn ich unterwegs bin und zum Beispiel Patientenveranstaltungen begleite und nach medikamentösen Therapien gefragt werde, dann hole ich nicht Studien heraus und vergleiche einzelne Effekte der unterschiedlichen, sage ich einmal, Symptome, sondern ich nutze eine einzige Studie, die von Scheppel herausgebracht worden ist, in der drei Jahre Compliance-Daten dargestellt sind, und zwar der medikamentösen Therapie der überaktiven Harnblase. Es zeigen sich riesige Lücken zwischen einem Betamimetikum und der anticholinergen Therapie. Wir reden von 20 Prozent Therapietreue für die Anticholinergika inklusive Solifenacin, und wir reden von knapp 35, 36 Prozent Therapietreue für die Betamimetika. Das heißt, die Patienten haben abgestimmt und nehmen das Medikament treu ein, weil die Kombination aus Wirkung und Nebenwirkungen dabei ein ganz großer Unterschied ist. So viel zu dem Thema.

Dann zu der Frage, warum die Verschreibungsdaten so schlecht sind: Wir haben aktuell in Deutschland eine Zweiklassenmedizin. Privatpatienten erhalten Mirabegron, und zwar in einer großen Menge, auch primär, während die GKV-Patienten aufgrund der Zuzahlungslast, die sie leisten müssen – die Patienten

müssen momentan zu den Präparaten knapp 40 Euro im Monat zuzahlen – das nicht können. Das heißt, wir haben hier eine Entwicklung, dass sich der arme Patient nicht das gute Medikament leisten kann, während die Patienten mit einer privaten Versicherung das so erhalten. Das ist vielleicht der Hauptgrund für diese Verteilung hinsichtlich der abnehmenden Zulassungszahlen.

Zum Vergleich Mirabegron/Vibegron: Wir haben Unterschiede. Wir haben zum einen eine Studie, die nicht Teil dieses Dossiers gewesen ist, das aber verglichen hat und zeigt, dass Vibegron gegenüber Mirabegron eine bessere Wirksamkeit hat – die kann ich gerne nachreichen oder Pierre Fabre kann das tun –, und wir haben natürlich einen großen Effekt. Wir haben nicht die Einschränkungen der Hypertension. Wir haben gerade wieder, wenn wir über das ältere Bevölkerungsgut sprechen, eine hohe Komorbidität im Bereich der Hypertension, im Bereich der kardialen Erkrankung. Hier ist Vibegron absolut unbedenklich, während wir bei Mirabegron doch eine große Anzahl in der klassischen Patientenklintel haben, bei der wir es aufgrund der Kontraindikation nicht einsetzen können, die mit dem Rote-Hand-Brief gekennzeichnet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt Herr Professor Wiedemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Witten):** Herr Professor Mühlbauer operiert mit Marktzahlen und setzt diese mit Wirksamkeit oder Ähnlichem gleich. Das ist, glaube ich, unzulässig. Wir haben bei Mirabegron den Sonderfall, dass sich der Hersteller der Festbetragsregelung nicht unterworfen und Sondervereinbarungen mit Krankenkassen getroffen hat, dass es keine Bevorratung in Apotheken gibt und diese Medikamentenpackungen einzeln per Faxbestellung getätigt werden müssen, sodass diese organisatorischen Hemmnisse zusammen mit der von Herrn Queißert genannten Gefahr der Auslösung oder Verschlimmerung eines Hypertonus bei Mirabegron dazu geführt haben, dass die Akzeptanz nicht besser ist. Das ist mit Vibegron jetzt vom Tisch. Es gibt keine Veränderung des Bluthochdrucks, auch nicht bei 24 Stunden Blutdruckmessung.

Zum anderen habe ich ein Verständnisproblem. Vergleichende Studien zwischen dem Anticholinergikum und dem Beta-3-Mimetikum werden auf Nichtunterlegenheit angelegt. Wenn man einen besseren Effekt haben wollte, müsste man, glaube ich, die Studie ganz anders planen, eine ganz andere Power etc. Ich bin ein einfacher Urologe und behandle Patienten. Wenn ich zwei gleich wirksame Medikamente habe, von denen eines pharmakologische Vorteile hat, zum Beispiel kein Bluthochdruck, keine Interaktionen auf Zytochromebene, es zerschießt mir also nicht die Komedikation meines multimorbiden Patienten, dann würde ich doch zweifelsohne zu diesem neigen. Das ist für mich ein Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Woods und Herrn Telschow, anschließend Herrn Mühlbauer, und dann noch der pharmazeutische Unternehmer zusammenfassend. Danach müssen wir Schluss machen, weil wir jetzt schon fast am Ende unserer Zeit sind. Frau Woods, bitte.

**Frau Woods (Pierre Fabre):** Ich würde gerne an dieser Stelle anmerken, dass der Vergleich von Vibegron zu Tolterodin vollkommen der zVT entspricht, die vom G-BA bestimmt wurde. Alle Wirkstoffe aus der Festbetragsgruppe der urologischen Spasmolytika wurden benannt, und allesamt sind gleichwertig, um einen direkten Vergleich darzustellen. Hinsichtlich des letzten Punktes, dass wir in der Studie keinen direkten Vergleich zwischen Tolterodin und Vibegron beabsichtigt haben, das mag sein. Deshalb wollen wir noch einmal betonen, dass die Evidenz, die wir vorlegen können, dass wir in der Extensionsstudie über eine längere Zeit hochwertige Daten erhalten haben, die präsentieren, dass Vibegron im Vergleich zu Tolterodin sehr verträglich und wirksam ist. Wir dürfen auch nicht vergessen, dass sowohl Vibegron als auch Tolterodin wirksame Medikamente sind. Sie wurden gegeneinander verglichen, aber wir sehen nun mal, dass Vibegron wirksamer und besser verträglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Woods. – Herr Telschow von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

**Herr Dr. Telschow:** Ich würde gerne auf die Altersgruppen zurückkommen. Hier haben wir den unterschiedlichen Effekt bei der Lebensqualität für die unter bzw. über 65-Jährigen. Gibt es dafür eine



klinisch nachvollziehbare Rationale, um diese Altersgruppen so einzuschränken? Oder anders gefragt: Könnte man diese Grenze auch bei 60 oder bei 70 Jahren legen? Ändert sich die Erkrankung im Laufe des fortschreitenden Alters, oder ist das letzten Endes eine willkürlich gegriffene Zahl?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ein Kliniker vielleicht dazu. – Herr Professor Wiedemann.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Witten):** Natürlich ist die Altersgrenze, die genannt worden ist, irgendwie willkürlich. Ich glaube, das liegt auch daran, dass die nichtpharmakologischen Therapiemaßnahmen, entweder die vom Arzt indizierten oder die vom Patienten selbst aufgebrachten, bei dem jüngeren Patienten vielleicht etwas besser funktionieren und der dafür eine Chance hat. Ich denke an Physiotherapie, Elektrostimulation etc. Ich glaube nicht, dass eine 80-jährige Patientin vom Arzt primär für eine vaginale Elektrostimulation vorgesehen würde. Da steht die pharmakologische Therapie im Vordergrund. Es mag sein, dass sich diese Effekte der pharmakologischen Therapie bei den Jüngeren hier nicht so abbilden lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wiedemann. – Aus den vorherigen Beiträgen, Herr Telschow, hatte ich entnommen, dass man einen Teil eines, sage ich einmal, differenzierten Betrachtungsfeldes daraus ableitet, dass ältere Patienten multimorbider, die Sturzgefahren größer sind, die Beweglichkeit insgesamt schwieriger ist. Das ist etwas, was man an der Altersgrenze 65 Jahre nicht festmachen kann, sondern am Gesamtzustand des Patienten, auch an der Multimedikation, weil man hier bei der zVT Einflussnahmen auf andere Medikationen gesehen hat. Ich bin jetzt über 65, nehme aber noch keine Tablette, habe auch keine akute Sturzgefahr. Ich glaube, ein Stück von dem, was eben als Nachteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben worden ist, würde sich in meiner Person jetzt nicht manifestieren, sondern das war eher von anderen Dingen abhängig, sodass man hier vielleicht die nicht medikamentösen Therapien als einzigen Gesichtspunkt nehmen könnte, die Herr Wiedemann gerade erwähnt hat. Aber das ist meine Parallelwertung in der Laiensphäre. – Herr Telschow noch einmal.

**Herr Dr. Telschow:** Ich glaube, das genügt zu dem Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wiedemann, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (Urologische Klinik, Ev. Krankenhaus Witten):** Ganz schmunzelnd, Herr Professor Hecken. Es ist schön, wenn Sie keine Sturzgefährdung haben, keine Medikamente einnehmen. Als halber Geriater würde ich sagen, Achtung, man müsste es messen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oh, jetzt wird es aber gefährlich, Junge, Junge, Junge. Jetzt können wir uns noch über Sturzgefahr unter besonderen Umständen am Samstagabend unterhalten. Okay. – Jetzt habe ich noch Herrn Müllbauer. Bitte, Herr Professor Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich halte kein Co-Referat mehr, es geht ganz schnell. Ich habe auch keine wirklich neuen Medikamente. Ich bin absolut bei Ihnen, Herr Kollege Moll, dass wir keine Statistiken und keine Ziffern hinter Nachkommastellen behandeln, sondern Patientinnen und Patienten. Aber ich möchte noch einmal meiner leichten Verwirrung Ausdruck geben, dass diese von Ihnen unisono in erstaunlicher Einheit beschriebene Überlegenheit dieses neuen Präparats gegenüber, sagen wir, zwei Drittel, nein, nicht einmal 80 Prozent des restlichen Markts der entsprechenden Medikamente in dieser Indikation so überlegen ist, in dieser Studie so überhaupt nicht sichtbar ist. Das ist nicht wirklich nachvollziehbar. Dementsprechend sage ich noch einmal, wenn es wirklich ein Game Changer, wie man das so gerne aus den pharmazeutischen Unternehmen hört, wäre, dann hätten wir hier andere Daten schwarz auf weiß auf diesen Papieren ausgedruckt, und die sehen wir nicht. Wir müssen den Zusatznutzen gegenüber den existierenden Medikamenten bewerten, und die schlichten Daten geben das im Moment nicht her.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Moll hat sich noch einmal gemeldet, danach hat Herr Neckermann das Wort zur Zusammenfassung. Herr Moll, bitte.

**Herr Dr. Moll (uro-aid Augsburg):** Vorhin haben wir gehört, wie es mit den Studiendaten der Anticholinergika aussieht und dass es da schon einen Unterschied beim Vibegron gibt, auch wenn sich das in der Nachkommastelle ausbildet. Aber ich halte es für sehr schwierig, Patienten eine extrem gute neue Therapie vorzuenthalten, nur weil sich das in den Zahlen aus welchen Gründen auch immer so nicht widerspiegelt, wie es tatsächlich klinisch passiert. Ich denke, wir sind für die Patienten da und nicht für die Zahlen. Wenn alle, die tagtäglich Patienten behandeln, unisono die gleichen Erfahrungen machen, wenn sich das sogar, wie gesagt, in den Verkaufszahlen eines Präparates widerspiegelt, dann finde ich, sollte man aufpassen, was das größere Gewicht hat, der Patientennutzen oder irgendeine Statistik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei sich idealiter der Patientennutzen dann auch in der Studie zeigt. Deshalb macht man Studien. – Herr Neckermann, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Nochmals vielen Dank für den Austausch zur Nutzenbewertung von Vibegron. Ich glaube, in der Anhörung haben wir die wichtigen Aspekte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgetauscht und auch sehr viele Erfahrungen von Experten erhalten. Die Thematik Mundtrockenheit und auch das Alter wurden nochmals diskutiert. Ich denke, wir konnten ganz gut darstellen, dass wir mit dem Vorliegen einer robusten, randomisiert kontrollierten Studie, das heißt mit einem hohen Evidenzpotenzial und geringem Verzerrungspotenzial, einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Vibegron für die gesamte Population ableiten können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Neckermann, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die Kliniker für die engagierte Beteiligung. Wir werden das diskutieren, was heute besprochen worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:51 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-267-z Vibegron**

# I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

## Vibegron überaktive Blase

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

AM-RL Anlage XII - Beschluss nach § 35a SGB V:  

- Mirabegron (Beschluss vom 20.11.2014)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                                  | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Vibegron<br>G04BD15<br>Obgemsa                                        | Zugelassenes Anwendungsgebiet:<br>Obgemsa wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).<br><br>Stand FI: Juni 2024                                                                                             |
| Darifenacin<br>(Darifenacin<br>hydrobromid)<br>G04BD10<br>EMSELEX     | Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und verstärktem Harndrang, wie es bei erwachsenen Patienten mit einem Syndrom der überaktiven Harnblase auftreten kann.<br><br>Stand FI: k.A.                                        |
| Desfesoterodin<br>(Desfesoterodin<br>succinat)<br>G04BD13<br>Tovedeso | Tovedeso wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und/oder imperativem Harndrang und/ oder Dranginkontinenz, wie sie bei dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können.<br><br>Stand FI: April 2024           |
| Fesoterodin<br>(Fesoterodin<br>fumarat)<br>G04BD11<br>TOVIAZ          | TOVIAZ wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und/oder imperativem Harndrang und/oder Dranginkontinenz, wie sie bei dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können.<br><br>Stand FI: Oktober 2023            |
| Flavoxat<br>G04BD02<br>Spasuret                                       | Flavoxat wird angewendet zur symptomatischen Linderung von Symptomen der Harnwege wie Dysurie, Harndrang, Nykturie, suprapubische Blasenschmerzen, häufiges Wasserlassen und Harninkontinenz, wie sie bei verschiedenen urologischen Beschwerden auftreten können. |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | Stand FI: November 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mirabegron<br>G04BD12<br>Betmiga                                            | <p><u>Überaktive Blase bei Erwachsenen</u></p> <p>Betmiga Retardtabletten sind angezeigt zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können.</p> <p>[...]</p> <p>Stand FI: August 2024</p> |
| Oxybutynin<br>G04BD04<br>Dridase                                            | <p>Zur symptomatischen Behandlung der Überaktivität des Detrusors (Harnblasenmuskels; idiopathische oder neurogene Detrusorüberaktivität), mit den Symptomen Pollakisurie, Nykturie, imperativem Harndrang und Drang-Inkontinenz.</p> <p>[...]</p> <p>Stand FI: März 2020</p>                                                             |
| Propiverin<br>(Propiverin<br>hydrochlorid)<br>G04BD06<br>z. B. Mictonetten  | <p>Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrang bei Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- idiopathischer Detrusorhyperaktivität (überaktiver Blase)</li> <li>- [...]</li> </ul> <p>Stand FI: März 2016</p>                                                    |
| Solifenacin<br>(Solifenacin<br>succinat)<br>G04BD08<br>z. B. Belmacina      | <p>Belmacina ist angezeigt bei Erwachsenen für die symptomatische Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können.</p> <p>Stand FI: Mai 2019</p>                                                                     |
| Tolterodin<br>(Tolterodin (R,R)-<br>tartrat)<br>G04BD07<br>z. B. Detrusitol | <p>Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können.</p> <p>Stand FI: Mai 2022</p>                                                                                                                            |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Trospiumchlorid  
G04BD09  
z. B Spasmo-  
Urgenin

Zur symptomatischen Behandlung der Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und Harndrang bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (z. B. idiopathische oder neurologische Detrusorhyperreflexie).

Stand FI: November 2022

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen



## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-267z (Vibegron)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 27. November 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche .....                         | 4  |
| 3 Ergebnisse .....                                      | 5  |
| 3.1 Cochrane Reviews .....                              | 5  |
| 3.2 Systematische Reviews .....                         | 5  |
| 3.3 Leitlinien .....                                    | 11 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 22 |
| Referenzen .....                                        | 24 |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|       |                                                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AWMF  | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| ECRI  | Emergency Care Research Institute                                           |
| G-BA  | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                 |
| GIN   | Guidelines International Network                                            |
| GoR   | Grade of Recommendations                                                    |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| HR    | Hazard Ratio                                                                |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| KI    | Konfidenzintervall                                                          |
| LoE   | Level of Evidence                                                           |
| NICE  | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| OR    | Odds Ratio                                                                  |
| RR    | Relatives Risiko                                                            |
| SIGN  | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                 |
| TRIP  | Turn Research into Practice Database                                        |
| WHO   | World Health Organization                                                   |

## 1 Indikation

Symptomatische Therapie von Erwachsenen mit überaktiver Blase.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation überaktive Blase durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.11.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1.452 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

**Sartori, LGF et al., 2023 [6].**

Mirabegron and Anticholinergics in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: A Meta-analysis

#### **Fragestellung**

To compare the use of mirabegron with anticholinergics drugs for the treatment of overactive bladder (OB).

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with overactive bladder (OB)

##### Intervention:

- Mirabegron

##### Komparator:

- anticholinergics drugs (oxybutynin, darifenacin, tolterodine, or solifenacin)

##### Endpunkte:

- efficacy, safety or adherence

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic searches were conducted in EMBASE, PUBMED, Cochrane, and LILACS databases from inception to September 2021
- Update: The search included all articles published from inception until October 2022

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB1

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies with a total of 10,774 patients

##### Charakteristika der Population/Studien:

- women with clinically proven OB symptoms

##### Qualität der Studien:

- According to the Cochrane collaboration tool (RoB-1), the overall risk of bias of the included studies was low.
  - Majority of the studies had a high risk of bias for “other sources of bias.”
  - The GRADE considered most outcomes evaluated to be low quality of evidence.

### Studienergebnisse:

- Fewer total adverse events was reported in mirabegron group than in antimuscarinics group [RR 0.93 (0.89–0.98)].
- The risk of gastrointestinal tract disorders and drymouth were lower with mirabegron [RR 0,58 (0.48–0.68); 9375 patients; RR 0.44 (0.35–0.56), 9375 patients, respectively].
- No difference was reported between mirabegron and antimuscarinics drugs for efficacy. The adherence to treatment was 87.7% in both groups [RR 0.99 (0.98–1.00)].

| Author, year                                           | Country      | Intervention group | Comparator group      | Number of patients in the intervention group |           | Number of patients in the comparator group | Percentage of women in the intervention group |           | Percentage of women in the comparator group | Age of patients in the intervention group (years), mean (SD) |             | Age of patient in the comparator group (years), mean (SD) |
|--------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-----------------------|----------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                        |              |                    |                       | MIRA 25mg                                    | MIRA 50mg |                                            | MIRA 25mg                                     | MIRA 50mg |                                             | MIRA 25mg                                                    | MIRA 50mg   |                                                           |
| Chapple et al. (2013) <sup>8</sup>                     | Multicentric | MIRA 25 e 50mg     | TOL ER 4mg            | 167                                          | 167       | 85                                         | 88%                                           | 89.2%     | 81.2%                                       | 57,2 (12,1)                                                  | 56,9 (12,5) | 56,6 (12,8)                                               |
| Chapple et al. (2013) <sup>9</sup>                     | Multicentric | MIRA 50mg          | TOL ER 4mg            | NA                                           | 812       | 812                                        | NA                                            | 74.1%     | 73.9%                                       | NA                                                           | 59.2 (12.6) | 59.6 (12.5)                                               |
| Khullar et al. (2013) <sup>10</sup>                    | Multicentric | MIRA 50mg          | TOL ER 4mg            | NA                                           | 493       | 495                                        | NA                                            | 72.4%     | 72.9%                                       | NA                                                           | 59.1 (12.3) | 59.1 (12.9)                                               |
| Yamaguchi et al. (2014) <sup>11</sup>                  | Multicentric | MIRA 50mg          | TOL ER 4mg            | NA                                           | 369       | 368                                        | NA                                            | 84.3%     | 82.6%                                       | NA                                                           | 58.3 (13.9) | 58.3 (13.7)                                               |
| Abrams et al. (2015) <sup>12</sup>                     | Multicentric | MIRA 25 e 50mg     | SOL 2.5mg, 5mg e 10mg | 77                                           | 78        | 313                                        | 67.5%                                         | 66.67%    | 66.1%                                       | 55.2 (14.5)                                                  | 53.4 (14.0) | 54.88 (13.9)                                              |
| Batista et al. (2015) <sup>13</sup>                    | Multicentric | MIRA 50mg          | SOL 5mg               | NA                                           | 936       | 934                                        | NA                                            | 76.1%     | 75.9%                                       | NA                                                           | 56.7 (14.3) | 57.4 (13.6)                                               |
| Kuo et al. (2015) <sup>14</sup>                        | Multicentric | MIRA 50mg          | TOL ER 4mg            | NA                                           | 338       | 333                                        | NA                                            | 67.5%     | 64%                                         | NA                                                           | 54.3 (14.2) | 53.9 (14.5)                                               |
| Kuo et al. (2015) <sup>15</sup>                        | Multicentric | MIRA 50mg          | TOL ER 4mg            | NA                                           | 76        | 74                                         | NA                                            | 61.8%     | 59.5%                                       | NA                                                           | 58.0 (15.1) | 56.4 (15.8)                                               |
| Vecchioli Scaldazza and Morosetti (2016) <sup>16</sup> | Italy        | MIRA 50mg          | SOL 5mg               | NA                                           | 31        | 29                                         | NA                                            | 100%      | 100%                                        | NA                                                           | 56 (6.25)   | 58 (7.0)                                                  |
| Herschorn et al. (2017) <sup>17</sup>                  | Multicentric | MIRA 25 e 50mg     | SOL 5mg               | 423                                          | 422       | 423                                        | 77.3%                                         | 76.5%     | 78.3%                                       | 56.9 (13.6)                                                  | 56.7 (13.3) | 58.2 (12.8)                                               |
| Hsiao et al. (2018) <sup>18</sup>                      | Multicentric | MIRA 50mg          | TOL ER 4mg            | NA                                           | 12        | 12                                         | NA                                            | 100%      | 100%                                        | NA                                                           | 53 (3.5)    | 48.75 (2.6)                                               |
| Gratzke et al. (2018) <sup>19</sup>                    | Multicentric | MIRA 50mg          | SOL 5mg               | NA                                           | 302       | 299                                        | NA                                            | 79%       | 81%                                         | NA                                                           | 61 (10.7)   | 60 (11.2)                                                 |
| Staskin et al. (2018) <sup>20</sup>                    | Multicentric | MIRA 25mg          | TOL ER 4mg            | 316                                          | NA        | 310                                        | 73.4%                                         | NA        | 75.2%                                       | 53.4 (13.9)                                                  | NA          | 53.2 (13.7)                                               |
| White et al. (2018) <sup>21</sup>                      | Multicentric | MIRA 25 e 50mg     | SOL 5mg               | 423                                          | 422       | 423                                        | 77.3%                                         | 76.5%     | 78.3%                                       | 56,9                                                         | 56,7        | 58,2                                                      |

Abbreviations: MIRA, Mirabegron; NA, Not available; SOL, Solifenacin; SD, Standard deviation; TOL, Tolterodine.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Mirabegron and antimuscarinics have comparable efficacy and adherence rates; however, mirabegron showed fewer total and isolated adverse events.

### *Kommentare zum Review*

- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Yi W 2021 [8]

---

**HE W et al., 2023 [3].**

Efficacy and safety of vibegron compared with mirabegron for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis

**Fragestellung**

The aim of this study was to indirectly compare the efficacy and safety of mirabegron and vibegron in patients with overactive bladder.

**Methodik**Population:

- Patients with overactive bladder

Intervention:

- mirabegron or vibegron

Komparator:

- tolterodine, imidafenacin, or placebo

Endpunkte:

- The efficacy outcomes included micturition episodes/day, incontinence episodes/day, urgency urinary incontinence episodes/day, urgency episodes/day, and voided volume/micturition.
- Safety outcomes included dry mouth, constipation, hypertension, nasopharyngitis, cardiovascular related AEs, and urinary tract infection.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic search was performed on Pubmed, Web of Science, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases to identify studies from the date of database inception to January 1, 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool.

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 randomized controlled trials and 10 806 patients were included.

Charakteristika der Population/Studien:

- patients with overactive bladder

Qualität der Studien:

- The risks of bias of the included studies were generally low

Studienergebnisse:

- Voided volume/micturition
  - All treatments resulted in a significant improvement in mean voided volume per micturition compared with placebo. Only vibegron had significantly higher values compared with mirabegron and any other group (MD = 10.07, 95% CI = 5.15–14.98; MD = 7.25, 95% CI = 2.26–12.23; MD = 10.86, 95% CI = 10.86, 95% CI = 3.15–18.75) at week 12.

- Micturition
  - All active treatments showed a statistically significant reduction versus placebo at week 12.
  - No significant difference was found between vibegron and mirabegron in the mean number of micturitions at week 12 (Table 1).
  - vibegron resulted in a significantly greater improvement than tolterodine, and mirabegron was similar to tolterodine. SUCRA was used to rank the interventions, and a larger SUCRA indicated better efficacy
- Incontinence
  - All five active interventions showed a significantly greater reduction compared with placebo in incontinence episodes.
  - no significant difference between vibegron and mirabegron in the mean number of incontinence episodes at week 12 (Table 2), whereas mirabegron showed a significantly greater improvement than tolterodine, and vibegron was similar to tolterodine.
- Urgency incontinence, urgency, and nocturia
  - No significant differences were observed between vibegron and mirabegron in urgency episodes/day, urge urinary incontinence (UUI) episodes/day, and nocturia at week 12 (Tables S4–S6). SUCRA was applied to rank interventions (Figures S14–S16).
  - Compared with placebo, all active treatment groups showed a significantly greater reduction in urgency episodes/day and UUI episodes/day, whereas all treatment groups except tolterodine had a significantly greater reduction than placebo in nocturia.
- Safety
  - The safety analysis included six outcomes.
  - Compared with placebo, vibegron and mirabegron were not associated with an increased risk of dry mouth, constipation, hypertension, and urinary tract infection. Both vibegron and mirabegron showed a significantly lower risk of hypertension than imidafenacin, whereas mirabegron had higher rates of nasopharyngitis and cardiovascular AEs than placebo (Tables 3–5).
  - SUCRA was used to rank all interventions, and larger SUCRA indicated better tolerability of the intervention

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Both drugs seem to be comparable and well tolerated, particularly as direct comparisons are not available. However, vibegron may be more effective than mirabegron in reducing mean voided volume.

#### **Kommentare zum Review**

- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Kennelly, M 2022 [4]
  - Kennelly, M 2021 [5]



---

**Su S et al., 2021 [7].**

Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder

### **Fragestellung**

Vibegron is a new b3-adrenergic receptor agonist which has been demonstrated for the treatment of overactive bladder (OAB). We carried out meta-analysis to evaluate the efficiency of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for treating OAB.

### **Methodik**

#### Population:

- patients with a diagnosis of OAB

#### Intervention:

- vibegron

#### Komparator:

- antimuscarinic monotherapy

#### Endpunkte:

- Efficacy: The mean number of micturitions episodes/d, the mean number of urgency episodes/d, the mean number of urgency incontinence episodes/d, the mean number of incontinence episodes/d and the mean volume voided/micturition
- Safety

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Randomized controlled trials (RCTs) of Vibegron vs antimuscarinic monotherapy for OAB were searched systematically by using EMBASE, MEDLINE, and the Cochrane Controlled Trials Register to March 2020.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- We evaluated the quality of included RCTs by using the Jadad Scale

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three RCTs involving a total of 1751 patients were studied in the Systematic review and Meta-analysis.

#### Charakteristika der Population/Studien:

- patients  $\geq 18$  years of age with a diagnosis of OAB according to symptoms or urodynamic studies.

#### Qualität der Studien:

- Finally, the quality level of individual studies was high with the Jadad scores rating A.

#### Studienergebnisse:

- Efficacy end points: the mean number of micturitions episodes/d ( $P=.16$ ); the mean number of urgency episodes/d ( $P=.05$ ); mean number of urgency incontinence

episodes/d ( $P=.11$ ) and mean number of incontinence episodes/d ( $P=.14$ ) indicated that vibegron and antimuscarinic had no significant differences in terms of OAB treatment.

- Mean volume voided/micturition showed a distinct difference in the two groups ( $P=.009$ ). With regard to dry mouth and drug related treatment-emergent adverse event (TEAE), vibegron showed better tolerance than antimuscarinic.
- Serious adverse event (SAE) and discontinuations due to adverse event (AE) did not show a significant difference between the two groups.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The therapeutic effect of vibegron is similar to that of antimuscarinic, but vibegron does not increase the risk of AE.

#### *Kommentare zum Review*

- „Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der [z. B. Jadad-Skala] vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.“

### 3.3 Leitlinien

---

**Cameron A et al., 2024 [1].**

*AUA/SUFU*

The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder (2024)

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The purpose of this guideline is to provide a clinical framework for the diagnosis and treatment of idiopathic non-neurogenic overactive bladder.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, aber Umgang damit im Abstimmungsprozess nicht beschrieben.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- An electronic search employing OVID was used to systematically search the MEDLINE and EMBASE databases, as well as the Cochrane Library, for systematic reviews and

primary studies evaluating diagnosis and treatment of overactive bladder from January 2013 -November 2023.

### LoE

| Evidence Grade                                                                  | Evidence Strength A<br>(High Certainty)                                                                                                                                                                                                                         | Evidence Strength B<br>(Moderate Certainty)                                                                                                                                                                                                            | Evidence Strength C<br>(Low Certainty)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Strong Recommendation<br>(Net benefit or harm substantial)                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is substantial</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is substantial</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) appears substantial</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)</li> </ul> |
| Moderate Recommendation<br>(Net benefit or harm moderate)                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is moderate</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is moderate</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) appears moderate</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence</li> </ul>                                                     |
| Conditional Recommendation<br>(Net benefit or harm comparable to other options) | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits = Risks/Burdens</li> <li>-Best action depends on individual patient circumstances</li> <li>-Future Research is unlikely to change confidence</li> </ul>                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits = Risks/Burdens</li> <li>-Best action appears to depend on individual patient circumstances</li> <li>-Better evidence could change confidence</li> </ul>                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Balance between Benefits &amp; Risks/Burdens unclear</li> <li>-Net benefit (or net harm) comparable to other options</li> <li>-Alternative strategies may be equally reasonable</li> <li>-Better evidence likely to change confidence</li> </ul>                            |
| Clinical Principle                                                              | a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Expert Opinion                                                                  | a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## GoR

| AUA Strength of Evidence Category | GRADE Certainty Rating | Definition                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>                          | High                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect</li> </ul>                                                                                                      |
| <b>B</b>                          | Moderate               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderately confident in the effect estimate</li> <li>• The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different</li> </ul> |
| <b>C</b>                          | Low                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confidence in the effect estimate is limited</li> <li>• The true effect may be substantially different from the estimate of the effect</li> </ul>                                                    |
|                                   | Very Low               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Very little confidence in the effect estimate</li> <li>• The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect</li> </ul>                                              |

## **Empfehlungen**

### NON-INVASIVE THERAPIES

- 10. Clinicians should discuss incontinence management strategies (e.g., pads, diapering, barrier creams) with all patients who have urgency urinary incontinence. (Expert Opinion)
- 11. Clinicians should offer bladder training to all patients with OAB. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A)
- 12. Clinicians should offer behavioral therapies to all patients with OAB. (Clinical Principle)
- 13. Clinicians may offer select non-invasive therapies to all patients with OAB. (Clinical Principle)
- 14. In patients with OAB whose symptoms do not adequately respond to monotherapy, clinicians may combine one or more of the following: behavioral therapy, non-invasive therapy, pharmacotherapy, and/or minimally invasive therapies. (Expert Opinion)
- 15. Clinicians should counsel patients that there is currently insufficient evidence to support the use of nutraceuticals, vitamins, supplements, or herbal remedies in the treatment of OAB. (Expert Opinion)

### PHARMACOTHERAPY

- 16. Clinicians should offer antimuscarinic medications or beta-3 agonists to patients with OAB to improve urinary urgency, frequency, and/or urgency urinary incontinence. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A)
- 17. Clinicians should counsel patients with OAB on the side effects of all oral medication options; treatment should be chosen based on side effect profiles and in the context of shared decision-making. (Clinical Principle)
- 18. Clinicians should discuss the potential risk for developing dementia and cognitive impairment with patients with OAB who are taking, or who are prescribed, antimuscarinic medications. (Clinical Principle)
- 19. Clinicians should use antimuscarinic medications with extreme caution in patients with OAB who have narrowangle glaucoma, impaired gastric emptying, or a history of urinary retention. (Clinical Principle)

- 20. Clinicians should assess patients with OAB who have initiated pharmacotherapy for efficacy and onset of treatment side effects. (Expert Opinion)
- 21. In patients with OAB who experience intolerable side effects or who do not achieve adequate improvement with an OAB medication, clinicians may offer a different medication in the same class or different class of medication to obtain greater tolerability and/or efficacy. (Clinical Principle)
- 22. In patients with OAB who do not achieve adequate improvement with a single OAB medication, clinicians may offer combination therapy with a medication from a different class. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B)

#### MINIMALLY INVASIVE PROCEDURES

- 23. Clinicians may offer minimally invasive procedures to patients with OAB who are unable or unwilling to undergo behavioral, non-invasive, or pharmacologic therapies. (Clinical Principle)
- 24. Clinicians may offer patients with OAB, in the context of shared decision-making, minimally invasive therapies without requiring trials of behavioral, non-invasive, or pharmacologic management. (Expert Opinion)
- 25. In patients with OAB who have an inadequate response to, or have experienced intolerable side effects from, pharmacotherapy or behavioral therapy, clinicians should offer sacral neuromodulation, percutaneous tibial nerve stimulation, and/or intradetrusor botulinum toxin injection. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade A)
- 26. Clinicians should measure post-void residual in patients with OAB prior to intradetrusor botulinum toxin injection. (Clinical Principle)
- 27. Clinicians should obtain a post-void residual in patients with OAB whose symptoms have not adequately improved or have worsened after intradetrusor botulinum toxin injection. (Clinical Principle)
- 28. Clinicians should discontinue oral medications in patients with OAB who have an appropriate response to a minimally invasive procedure but should restart pharmacotherapy if efficacy is not maintained. (Expert Opinion)
- 29. Clinicians may perform urodynamics in patients with OAB who do not adequately respond to pharmacotherapy or minimally invasive therapies to further evaluate bladder function and exclude other disorders. (Clinical Principle)

#### INVASIVE THERAPIES

- 30. The clinician may offer bladder augmentation cystoplasty or urinary diversion in severely impacted patients with OAB who have not responded to all other therapeutic options. (Expert Opinion)

#### INDWELLING CATHETERS

- 31. Clinicians should only recommend chronic indwelling urethral or suprapubic catheters to patients with OAB when OAB therapies are contraindicated, ineffective, or no longer desired by the patient and always in the context of shared decision-making due to risk of harm. (Expert Opinion)

## OAB and BPH

- 32. The clinician may offer patients with BPH and bothersome OAB, in the context of shared decision-making, initial management with non-invasive therapies, pharmacotherapy, or minimally invasive therapies. (Expert Opinion)
- 33. Clinicians may offer patients with BPH and OAB monotherapy with antimuscarinic medications or beta-3 agonists, or combination therapy with an alpha blocker and an antimuscarinic medication or beta-3 agonist. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B)

| Treatment category                        | Description                                                                                                                                                                               | Examples                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Incontinence Management Strategies</b> | Products to better cope with or tolerate urinary incontinence. These do not treat or prevent incontinence, rather they reduce adverse sequelae of incontinence, such as urine dermatitis. | Diapering, pads, liners, absorbent underwear, barrier creams, external urine collection system, condom catheters                                       |
| <b>Behavioral Therapies</b>               | Actions that patients with OAB can perform at home to directly address and improve their OAB symptoms. Can be supported by education or training but are driven by the patient.           | Timed voiding, urgency suppression, fluid management, bladder irritant (caffeine, alcohol) avoidance                                                   |
| <b>Optimization of Comorbidities</b>      | Medical conditions known to affect the severity of OAB that can be treated or managed.                                                                                                    | BPH, constipation, diuretic use, obesity, diabetes mellitus, genitourinary syndrome of menopause, pelvic organ prolapse, tobacco abuse                 |
| <b>Non-invasive Therapies</b>             | Treatments provided by a nurse or allied health professional that may involve practice or treatments at home.                                                                             | Pelvic floor muscle training, biofeedback, transcutaneous tibial nerve stimulation, electromagnetic therapy                                            |
| <b>Pharmacologic Therapies</b>            | Prescription medications that are taken to directly treat bladder symptoms.                                                                                                               | Beta-3 agonists, antimuscarinic medications                                                                                                            |
| <b>Minimally invasive Therapies</b>       | Treatments that are procedural or surgical but with low risk of complication or adverse events.                                                                                           | Botulinum toxin injection of bladder, sacral neuromodulation, percutaneous tibial nerve stimulation, acupuncture, implantable tibial nerve stimulation |
| <b>Invasive Therapies</b>                 | Surgical treatments that have higher risks of complications or adverse events.                                                                                                            | Urinary diversion, bladder augmentation cystoplasty                                                                                                    |
| <b>Indwelling Catheters</b>               | Any urinary catheter left in the bladder as a method to treat incontinence.                                                                                                               | Indwelling urethral or suprapubic catheters                                                                                                            |

## Referenzen aus Leitlinien

### PHARMACOTHERAPY

148. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D et al: A phase iii, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta<sub>3</sub> adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313.
149. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC et al: Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomised european-australian phase 3 trial. *European Urology* 2013; 63: 283.
150. Khullar V, Cambronerio J, Angulo JC et al: Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: A post hoc analysis of a randomized european-australian phase 3 trial. *BMC Urology* 2013; 13
151. Newman DK, Thomas E, Greene H et al: Efficacy and safety of vibegron for the treatment of overactive bladder in women: A subgroup analysis from the double-blind, randomized, controlled empowur trial. *Urogynecology* 2023; 29: 48.



152. Nitti VW, Auerbach S, Martin N et al: Results of a randomized phase iii trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *Journal of Urology* 2013; 189: 1388.
153. Staskin D, Frankel J, Varano S et al: Vibegron for the treatment of patients with dry and wet overactive bladder: A subgroup analysis from the empowur trial. *International Journal of Clinical Practice* 2022; 2022.
154. 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. *Journal of Urology* 2020; 204: 316.
155. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al: Phase iii, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist mirabegron, 50mg once daily, in japanese patients with overactive bladder. *BJU International* 2014; 113: 951.
156. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al: Vibegron, a novel potent and selective beta<sub>3</sub>-adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *European Urology* 2018; 73: 783.
157. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al: Efficacy of novel beta<sub>3</sub>-adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: A post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *International Journal of Urology* 2019; 26: 369.
158. Kuo H-C, Lin H-H, Yu HJ et al: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of mirabegron in a taiwanese population with overactive bladder and comparison with other clinical trials \*. *Urological Science* 2015; 26: 41.
159. Kuo HC, Lee KS, Na Y et al: Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in asia. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 685.
160. Takahashi S, Mishima Y, Kuroishi K et al: Efficacy of mirabegron, a beta(3) -adrenoreceptor agonist, in japanese women with overactive bladder and either urgency urinary incontinence or mixed urinary incontinence: Post-hoc analysis of pooled data from two randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Int J Urol* 2022; 29: 7.
161. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al: Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *European Urology* 2013; 63: 296.
162. Frankel J, Varano S, Staskin D et al: Vibegron improves quality-of-life measures in patients with overactive bladder: Patient-reported outcomes from the empowur study. *International Journal of Clinical Practice* 2021; 75.
163. Robinson D, Kelleher C, Staskin D et al: Patient-reported outcomes from synergy, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in oab patients. *Neurourology and Urodynamics* 2018; 37: 394.
164. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC et al: Patient-reported outcomes with the beta<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist mirabegron in a phase iii trial in patients with overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics* 2016; 35: 987.
165. Mostafaei H, Janisch F, Mori K et al: Placebo response in patients with oral therapy for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2022; 8: 239.
166. Otsuka A, Kageyama S, Suzuki T et al: Comparison of mirabegron and imidafenacin for efficacy and safety in japanese female patients with overactive bladder: A randomized controlled trial (comfort study). *Int J Urol* 2016; 23: 1016.
167. Hsiao SM, Tu FC, Su TC et al: Impact of mirabegron versus solifenacin on autonomic function and arterial stiffness in female overactive bladder syndrome: A randomized controlled trial. *Sci Rep* 2022; 12: 14219.
168. Kinjo M, Sekiguchi Y, Yoshimura Y et al: Long-term persistence with mirabegron versus solifenacin in women with overactive bladder: Prospective, randomized trial. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 148.
169. Mitcheson HD, Samanta S, Muldowney K et al: Vibegron (rvt-901/mk-4618/krp-114v) administered once daily as monotherapy or concomitantly with tolterodine in patients with an overactive bladder: A multicenter, phase iib, randomized, double-blind, controlled trial. *Eur Urol* 2019; 75: 274.
170. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al: Cardiovascular safety of vibegron, a new beta<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist, in older patients with overactive bladder: Post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind comparative phase 3 study. *Neurourology and Urodynamics* 2021; 40: 1651.
171. Leng J, Liao L, Wan B et al: Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2017; 119: 148.
172. Pushkar DY, Kasyan GR, Kolontarev KB et al: Randomized, open-label, tolterodine-controlled, comparative study of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 1313.
173. Lee HE, Cho SY, Lee S et al: Short-term effects of a systematized bladder training program for idiopathic overactive bladder: A prospective study. *International Neurourology Journal* 2013; 17: 11.



174. Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Hanumantharaju BK et al: A prospective, comparative study of the occurrence and severity of constipation with darifenacin and trospium in overactive bladder. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: FC05.
175. Park C, Park J, Choo MS et al: A randomised, prospective double-blind, propiverine-controlled trial of imidafenacin in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 188.
176. Yokoyama T, Koide T, Hara R et al: Long-term safety and efficacy of two different antimuscarinics, imidafenacin and solifenacin, for treatment of overactive bladder: A prospective randomized controlled study. *Urol Int* 2013; 90: 161.
177. Kinjo M, Masuda K, Nakamura Y et al: Comparison of mirabegron and vibegron in women with treatment-naïve overactive bladder: A randomized controlled study. *Urology* 2023; 175: 67.
178. 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 Context* 2022; 11
179. He W, Zhang Y, Huang G et al: Efficacy and safety of vibegron compared with mirabegron for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms* 2023; 15: 80.
180. Ginsberg D, Schneider T, Kelleher C et al: Efficacy of fesoterodine compared with extended-release tolterodine in men and women with overactive bladder. *BJU International* 2013; 112: 373.
181. Tubaro A, Batista JE, Nitti VW et al: Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: A critical analysis of five phase iii studies. *Therapeutic Advances in Urology* 2017; 9: 137.
182. Shin DG, Kim HW, Yoon SJ et al: Mirabegron as a treatment for overactive bladder symptoms in men (miracle study): Efficacy and safety results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel comparison phase iv study. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 295.
183. Chapple CR, Cruz F, Cardozo L et al: Safety and efficacy of mirabegron: Analysis of a large integrated clinical trial database of patients with overactive bladder receiving mirabegron, antimuscarinics, or placebo. *Eur Urol* 2020; 77: 119.
184. Bunniran S, Davis C, Kristy R et al: A prospective study of elderly initiating mirabegron versus antimuscarinics: Patient reported outcomes from the overactive bladder satisfaction scales and other instruments. *Neurourology and Urodynamics* 2018; 37: 177.
185. Foley S, Choudhury N, Huang M et al: Quality of life in patients aged 65 years and older with overactive bladder treated with mirabegron across eight european countries: Secondary analysis of believe. *International Journal of Urology* 2019; 26: 890.
186. Gibson W, MacDiarmid S, Huang M et al: Treating overactive bladder in older patients with a combination of mirabegron and solifenacin: A prespecified analysis from the beside study. *European Urology Focus* 2017; 3: 629.
187. Kosilov K, Loparev S, Iwanowskaya M et al: Effectiveness of combined high-dosed trospium and solifenacin depending on severity of oab symptoms in elderly men and women under cyclic therapy. *Central European Journal of Urology* 2014; 67: 43.
188. Lee YK and Kuo HC: Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. *Geriatrics and Gerontology International* 2018; 18: 1330.
189. Lozano-Ortega G, Walker DR, Johnston K et al: Comparative safety and efficacy of treatments for overactive bladder among older adults: A network meta-analysis. *Drugs and Aging* 2020; 37: 801.
190. Mueller ER, van Maanen R, Chapple C et al: Long-term treatment of older patients with overactive bladder using a combination of mirabegron and solifenacin: A prespecified analysis from the randomized, phase iii synergy ii study. *Neurourology and Urodynamics* 2019; 38: 779.
191. Wagg A, Staskin D, Engel E et al: Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged  $\geq 65$ yr with overactive bladder wet: A phase iv, double-blind, randomised, placebo-controlled study (pillar). *Eur Urol* 2020; 77: 211.
192. Balk EM, Rofeberg VN, Adam GP et al: Pharmacologic and nonpharmacologic treatments for urinary incontinence in women: A systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2019; 170: 465.
193. Rutman MP, Horn JR, Newman DK et al: Overactive bladder prescribing considerations: The role of polypharmacy, anticholinergic burden, and cyp2d6 drug–drug interactions. *Clin Drug Investig* 2021; 41: 293.
194. Reynolds WS, McPheeters M, Blume J et al: Comparative effectiveness of anticholinergic therapy for overactive bladder in women: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1423.
195. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C et al: Long-term safety and efficacy of mirabegron and solifenacin in combination compared with monotherapy in patients with overactive bladder: A randomised, multicentre phase 3 study (synergy ii). *Eur Urol* 2018; 74: 501.
196. Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW et al: Cardiovascular safety of beta3-adrenoceptor agonists for the treatment of patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2016; 69: 311.
197. Zheng YB, Shi L, Zhu XM et al: Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 127: 296.

198. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al: Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 401.
199. Welk B, Richardson K and Panicker JN: The cognitive effect of anticholinergics for patients with overactive bladder. *Nat Rev Urol* 2021; 18: 686.
200. Zillioux J, Welk B, Suskind AM et al: Sufu white paper on overactive bladder anticholinergic medications and dementia risk. *Neurourol Urodyn* 2022; 41: 1928.
201. Eskandar OS, Eckford SD and Whittaker KW: Treatment of overactive bladder (oba) with anti-cholinergic drugs and the risk of glaucoma. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 419.
202. Yeowell G, Smith P, Nazir J et al: Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (oab): A systematic literature review. *BMJ Open* 2018; 8: e021889.
203. Chancellor MB, Yehoshua A, Waweru C et al: Limitations of anticholinergic cycling in patients with overactive bladder (oab) with urinary incontinence (ui): Results from the consequences of treatment refractory overactive bladder (control) study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1029.
204. Liao CH and Kuo HC: High satisfaction with direct switching from antimuscarinics to mirabegron in patients receiving stable antimuscarinic treatment. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4962.
205. Drake MJ, Chapple C, Esen AA et al: Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: A randomised double-blind multicentre phase 3b study (beside). *European Urology* 2016; 70: 136.
206. MacDiarmid S, Al-Shukri S, Barkin J et al: Mirabegron as add-on treatment to solifenacin in patients with incontinent overactive bladder and an inadequate response to solifenacin monotherapy: Responder analyses and patient-reported outcomes from the beside study [corrected]. *Journal of Urology* 2016; 196: 809.
207. Herdman M, Nazir J, Hakimi Z et al: Assessing preference-based outcome measures for overactive bladder: An evaluation of patient-reported outcome data from the beside clinical trial. *Patient* 2017; 10: 677.
208. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P et al: Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (synergy study). *BJU Int* 2017; 120: 562.
209. Filippetto FA, Fulda KG, Holthusen AE et al: The patient perspective on overactive bladder: A mixed-methods needs assessment. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 96.

---

**Harding, CK et al., 2024 [2].**

*European Association of Urology (EAU)*

EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, aber Umgang damit im Abstimmungsprozess nicht beschrieben.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- The first EAU Urinary Incontinence Guidelines were published in 2001. The guidelines have been modified since to broaden its scope specifically to include other female LUTS as of 2021.

- All sections of the 2023 Female LUTS Guidelines have been fully updated.
- The next update of the Female LUTS Guidelines will be published in 2025.

#### LoE/GoR:

- For the 2023 edition of the guidelines a de novo systematic review was undertaken by the Panel on the subject of OAB syndrome [11].
- The results from this publication have informed the corresponding sections of this guidelines update. Recommendation within the Guidelines are developed by the panels to prioritise clinically important care decisions.
- The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and the nature and variability of patient values and preferences [12, 13].
- This decision process, which can be reviewed in the strength rating forms which accompany each guideline statement, addresses a number of key elements:
  - 1. the overall quality of the evidence which exists for the recommendation [14];
  - 2. the magnitude of the effect (individual or combined effects);
  - 3. the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
  - 4. the balance between desirable and undesirable outcomes;
  - 5. the impact of patient values and preferences on the intervention.
- Strong recommendations typically indicate a high degree of evidence quality and/or a favourable balance of benefit to harm and patient preference. Weak recommendations typically indicate availability of lower quality evidence, and/or equivocal balance between benefit and harm, and uncertainty or variability of patient preference [15].
- Additional information can be found in the general Methodology section of this print, and online at the EAU website: <https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/>.

#### Sonstige methodische Hinweise

- The urinary incontinence guideline was replaced by a new guideline on Female LUTS in 2021.

#### **Pharmacological management**

#### 4.1.4.2.1.4 Summary of evidence and recommendations for anticholinergic drugs

##### 4.1.4.2.1.4 Summary of evidence and recommendations for anticholinergic drugs

| Summary of evidence                                                                                                                                                                                | LE |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Anticholinergic drugs are effective in improving OAB symptoms, decreasing UUI episodes, decreasing daily urgency and frequency episodes and increasing mean voided volumes, compared with placebo. | 1a |
| Anticholinergic drugs caused higher adverse events than placebo including dry mouth, cognitive impairment, and constipation.                                                                       | 1a |
| Once daily (ER) formulations are associated with lower rates of adverse events compared to IR preparations.                                                                                        | 1b |
| Transdermal oxybutynin is associated with lower rates of dry mouth than oral anticholinergic drugs but has a higher rate of withdrawal due to skin reactions.                                      | 1b |
| Higher doses of anticholinergic drugs are more effective to improve OAB symptoms but exhibit a higher risk of adverse effects.                                                                     | 1a |
| No anticholinergic drug is clearly superior to another for cure or improvement of OAB/UUI.                                                                                                         | 1a |
| The combination of antimuscarinics plus another treatment modality was more effective than antimuscarinics alone in improving OAB.                                                                 | 1a |
| Adherence to anticholinergic treatment is low and decreases over time because of lack of efficacy, adverse events and/or cost.                                                                     | 2a |
| Most patients will stop anticholinergic agents within the first three months.                                                                                                                      | 2a |

| Recommendations                                                                                                                                                                                                | Strength rating |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Offer anticholinergic drugs to woman with overactive bladder (OAB) who fail conservative treatment.                                                                                                            | Strong          |
| Consider extended-release formulations of anticholinergic drugs whenever possible.                                                                                                                             | Strong          |
| If an anticholinergic treatment proves ineffective, consider dose escalation, offering an alternative anticholinergic formulation, or the use of mirabegron (alone or in combination with an anticholinergic). | Strong          |
| Encourage early review (of efficacy and adverse effects) of patients on anticholinergic medication for OAB.                                                                                                    | Strong          |

#### 4.1.4.2.2.2 Summary of evidence and recommendation for Beta-3 agonists

| Summary of evidence                                                                                                                              | LE |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Mirabegron and vibegron are better than placebo for improvement of OAB/UUI symptoms.                                                             | 1a |
| Adverse event rates with mirabegron and vibegron are similar to those of placebo.                                                                | 1a |
| Beta-3 agonists are as effective as antimuscarinics in the management of OAB but with lower dry mouth rates.                                     | 1a |
| Patients inadequately treated with solifenacin 5 mg may benefit more from the addition of mirabegron rather than dose escalation of solifenacin. | 1b |

| Recommendations                                                                                                | Strength rating |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Offer beta-3 agonists as an alternative to anticholinergics to women with OAB who fail conservative treatment. | Strong          |
| Offer mirabegron as an additional therapy in patients who are inadequately treated with solifenacin 5 mg.      | Weak            |

#### 4.1.4.2.3.3 Summary of evidence and additional recommendations for use of anticholinergic and beta-3 agonists in elderly patients

| <b>Summary of evidence</b>                                                                                                                     | <b>LE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Anticholinergic drugs are effective in elderly women suffering from OAB/UUI.                                                                   | 1b        |
| Mirabegron has been shown to be efficacious and safe in elderly women suffering from OAB.                                                      | 1b        |
| In older women the cognitive impact of drugs with anticholinergic effects is cumulative and increases with length of exposure.                 | 2         |
| Oxybutynin may worsen cognitive function in elderly women.                                                                                     | 2         |
| Darifenacin, fesoterodine, solifenacin and trospium have not been shown to cause cognitive dysfunction in elderly women in short-term studies. | 1b        |

| <b>Recommendations</b>                                                                                                                                             | <b>Strength rating</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Long-term anticholinergic treatment should be used with caution in elderly women, especially those who are at risk of, or have pre-existing cognitive dysfunction. | Strong                 |
| Assess anticholinergic burden and associated co-morbidity in women being considered for anticholinergic therapy for overactive bladder syndrome.                   | Weak                   |

#### 4.1.4.2.4.1 Summary of evidence and recommendation for oestrogen therapy

| <b>Summary of evidence</b>                                                                           | <b>LE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Vaginal oestrogen therapy may improve symptoms associated with GSM, of which OAB may be a component. | 1a        |

| <b>Recommendation</b>                                                                                              | <b>Strength rating</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Offer vaginal oestrogen therapy to women with LUTS and associated symptoms of genitourinary syndrome of menopause. | Weak                   |

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2024) am 01.11.2024

| # | Suchfrage                                                                                                    |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Overactive] explode all trees                                             |
| 2 | MeSH descriptor: [Urinary Incontinence] explode all trees                                                    |
| 3 | ((Bladder OR Detrusor) AND (Overactiv* OR (over NEXT activ*) OR Hyperactiv* OR (hyper NEXT activ*)):ti,ab,kw |
| 4 | OAB:ti,ab,kw                                                                                                 |
| 5 | ((Urin* OR bladder OR urge* OR reflex) AND incontinen*):ti,ab,kw                                             |
| 6 | (Urgency AND (Urin* OR bladder)):ti,ab,kw                                                                    |
| 7 | ((Micturition OR Urinary) AND reflex):ti,ab,kw                                                               |
| 8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7                                                                       |
| 9 | #9 with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to present                                           |

### Leitlinien und Systematic Reviews in PubMed am 01.11.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | "Urinary Bladder, Overactive"[mh]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 2 | „Urinary Incontinence"[mh]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3 | (Bladder[tiab] OR Detrusor[tiab]) AND (Overactiv*[tiab] OR over activ*[tiab] OR Hyperactiv*[tiab] OR hyper activ*[tiab])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4 | OAB[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 5 | (Urin*[tiab] OR bladder[tiab] OR urge*[tiab] OR reflex[tiab]) AND incontinen*[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6 | Urgency[tiab] AND (Urin*[tiab] OR bladder[tiab])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 7 | (Micturition[tiab] OR Urinary[tiab]) AND reflex[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 9 | (#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND |



| #  | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 10 | (#9) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 11 | (#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 12 | (#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 13 | Lower Urinary Tract Symptoms[mh:noexp]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 14 | Lower Urinary Tract Symptoms[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 15 | #8 OR #13 OR #14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 16 | (#15) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 17 | (#16) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 18 | (#17) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 19 | (#12) NOT (#18)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.11.2024**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Cameron AP, Chung DE, Dielubanza EJ, Enemchukwu E, Ginsberg DA, Helfand BT, et al.** The AUA/SUFU guideline on the diagnosis and treatment of idiopathic overactive bladder (2024) [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2024. [Zugriff: 01.11.2024]. URL: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2024%20Guidelines/OAB%202024%20Unabridgedv2.pdf>.
2. **Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, Bo H, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, et al.** EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms [online]. Arnheim (NED): European Association of Urology (EAU); 2024. [Zugriff: 01.11.2024]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2024.pdf>.
3. **He W, Zhang Y, Huang G, Tian Y, Sun Q, Liu X.** Efficacy and safety of vibegron compared with mirabegron for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms* 2023;15(3):80-88.
4. **Kennelly M, Wielage R, Shortino D, Thomas E, Mudd PN Jr.** Long-term efficacy and safety of vibegron versus mirabegron and anticholinergics for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs Context* 2022;11:2022-4-2.
5. **Kennelly MJ, Rhodes T, Girman CJ, Thomas E, Shortino D, Mudd PN Jr.** Efficacy of vibegron and mirabegron for overactive bladder: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Adv Ther* 2021;38(11):5452-5464.
6. **Sartori LGF, Nunes BM, Farah D, Oliveira LM, Novoa CCT, Sartori MGF, et al.** Mirabegron and anticholinergics in the treatment of overactive bladder syndrome: a meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2023;45(6):337-346.
7. **Su S, Liang L, Lin J, Liu L, Chen Z, Gao Y.** Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(5):e23171.
8. **Yi W, Yang Y, Yang J.** Monotherapy with mirabegron had a better tolerance than the anticholinergic agents on overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(41):e27469.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>



**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-267-z

| Verfasser                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name der Institutionen (alphabetische Reihenfolge) | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)<br>Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)<br>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)<br>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)<br>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)<br>Deutsche Kontinenz Gesellschaft (DKG) |
| Datum der Erstellung                               | 28. November 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Symptomatische Therapie von Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB)                                                                                                                                                                                                      |
| Fragen zur Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                            |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?<br>Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> |

## **BEHANDLUNGSSTANDARD**

Ca 16% der Männer und Frauen leiden an einer überaktiven Blase - ohne oder mit Urinverlust - aber 40% haben nie mit ihrem Arzt über das Problem gesprochen und über 70% werden nicht behandelt. [12].

### **1. Verhaltensänderungen**

Zu den Möglichkeiten einer Verhaltensintervention gehören im Rahmen des konservativen Therapiemanagements das Einhalten einer Diät, Vitamin D Substitution bei Mangel, Gewichtsreduktion bei Adipositas, Anleitung zu körperlichen Übungen, Lebensstilberatung, Flüssigkeitsmanagement inklusive Beurteilung des Kaffeeverbrauchs und Medikationsprüfung, Alkoholrestriktion, Raucherentwöhnung, Enddarmhygiene und Aufklärung über physiologische und anatomische Gegebenheiten des unteren Harntraktes. Blasentraining (patientenseitig) und Toilettentraining (pflegeabhängig) stellen weitere nicht-medikamentöse Interventionsformen dar. Diese werden neuerdings durch digitale Gesundheitsanwendungen in Kombination mit Flüssigkeitsmanagement, Regulation des Koffeinkonsums und Beckenbodenphysiotherapie bei kooperativen Patienten durchgeführt. Insgesamt ist die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Verhaltensänderungen gering [1,2,3,6,7,11,13,14]. Bei neurogener Harnblasenstörung im Rahmen der Parkinson Erkrankung sollten das Blasentraining neben der tageszeitlichen Anpassung der Flüssigkeitsaufnahme und der Vermeidung von Koffein, Alkohol sowie kohlenensäurehaltigen Getränken angewendet werden [9].

### **2. Physiotherapie**

„Ein physiotherapeutisch geleitetes Beckenbodentraining ist Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung von Belastungsinkontinenz sowie gemischten Formen aus überaktiver Blase mit oder ohne Inkontinenz und Belastungsinkontinenz-, besonders, weil keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind. Erforderlich sind die Fähigkeit und der Wille zur Kooperation auf der Seite der PatientInnen“ [7]. Da es Evidenz gibt, dass eine verbesserte Beckenbodenfunktion bei überaktiver Blase die Blasenkontraktionen hemmen, empfehlen verschiedene Leitlinien ein physiotherapeutisch angeleitetes Retraining der Harnblase für alle ÜAB-Patienten [2,3,6,7,11]. Ein hemmender Effekt auf die überaktive Blase kann auch durch eine vaginale oder rektale Elektrostimulation erzielt werden [1,2,7].

### **3. Medikamente**

#### **3a. Hormone**

Nach Ausschluss von Kontraindikationen kann durch lokale Östrogentherapie in der Peri-/Postmenopause eine Reduktion der Symptome einer ÜAB (Pollakisurie und Harndrang) erreicht werden [3,10,11].

#### **3b. Antimuskarinika (Synonyme Muskarinrezeptor-Antagonisten oder m-Cholinozeptor-Antagonisten)**

In Deutschland stehen mehrere Muskarinrezeptor-Antagonisten als orale Medikation zur Behandlung der ÜAB bzw. bei Blasenspeichersymptomen in verschiedenen Dosierungen und galenischen Zubereitungen zur Verfügung. Zugelassen für die Behandlung sind: Darifenacinhydrobromid (Darifenacin), Fesoterodinfumarat (Fesoterodin), Oxybutyninhydrochlorid (Oxybutynin), Propiverinhydrochlorid (Propiverin), Solifenacinsuccinat (Solifenacin), Tolterodintartrat (Tolterodin) und Trosipiumchlorid. Als transdermales Pflaster ist der Wirkstoff Oxybutynin seit 2004 in der Europäischen Union zugelassen [1]. Die anticholinerge Therapie stellt bei der idiopathischen überaktiven Blase eine Dauertherapie dar; bei einem Therapieabbruch wird ein Wiederauftreten der Symptome in 62% der Fälle beschrieben. Der Therapieerfolg einer anticholinergen Therapie ist unabhängig von dem urodynamischen Bild der ÜAB – insbesondere spielt das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Detrusorinstabilität keine Rolle [7]. Nach Versagen einer nicht-medikamentösen Therapie

sollte Erwachsenen mit überaktiver Harnblase Antimuskarinika, vorzugsweise in extended release Form und in Kombination mit anderen konservativen Maßnahmen wie Blasentraining angeboten werden. Zu bedenken ist allerdings, dass Antimuskarinika die kognitive Funktion verschlechtern können und bei Hinweisen auf eine Demenz abgesetzt werden sollen. Orales unretardiertes Oxybutynin ist insbesondere bei älteren Patienten wegen gehäufter zentraler Nebenwirkungen zu meiden [2,3,6,7,8,11]. Bei der durch neurogene Grunderkrankungen hervorgerufenen überaktiven Blase sind Antimuskarinika – insbesondere auch das Oxybutynin - international die Therapie der 1. Wahl [8].

### **3c.β3-Adrenozeptor-Agonisten**

β3-Adrenozeptor-Agonisten sind bei überaktiver Harnblase gleichwertig zu Antimuskarinika, ohne die Harnblasenkontraktilität zu beeinträchtigen (keine Restharnerrhöhung) und sollten nach Versagen einer nicht-medikamentösen konservativen Therapie mit ausreichender Therapiedauer und Antimuskarinika-Unverträglichkeit oder -Unwirksamkeit angeboten werden [1,2,3,6,7,8]. Eine unkontrollierte Hypertonie stellt eine Kontraindikation für Mirabegron dar und der Blutdruck ist unter Behandlung zu kontrollieren sowie ggf. zu therapieren [4,7]. Neben Mirabegron ist seit 27.Juni 2024 als 2. Präparat Vibegron in Deutschland zugelassen [5].

### **3d.Kombinationen**

Die Kombinationstherapie aus Solifenacin und Mirabegron führte zu einer additiven Wirkung. Die Nebenwirkungsrate lag bei niedrig dosierter Kombinationstherapie unter der einer hochdosierten Monotherapie [3,6,7]. Andere Kombinationen wurden zumindest bei geriatrischen Patienten bisher nicht untersucht [7].

## **4. Botulinumtoxininjektionen**

Bei Versagen konservativer und oraler medikamentöser Therapiemaßnahmen nach adäquater Therapiedauer sollte zu Behandelnden mit ÜAB die intravesikale Injektion von Onabotulinumtoxin A angeboten werden, mit Hinweis auf die Risiken Harnwegsinfektionen, erhöhter Restharn und möglicher Selbstkatheterismus [3, 6,7,8,9].

## **5. Neuromodulation**

### **5a.Sakrale Neuromodulation (SNM)**

Bei Versagen konservativer und oraler medikamentöser Therapiemaßnahmen nach adäquater Therapiedauer sollte zu Behandelnden mit ÜAB die SNM angeboten werden [3,6].

### **5b.Periphere transkutane posteriore tibiale Nervenstimulation (PTNS)**

Wenn konservative und orale medikamentöse Therapiemaßnahmen nach adäquater Therapiedauer nicht zum Erfolg führen, sollte Patientinnen und Patienten mit ÜAB eine PTNS angeboten werden [2,3,6].

## **6. Weitere interventionelle Verfahren**

Die Instillation harndrangdämpfender Substanzen (Oxybutynin, Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure) mit und ohne Stromapplikation (Electromotive Drug Administration EMDA) kann zu Behandelnden mit therapierefraktärer überaktiver Blase angeboten werden [8].

Bei Frauen mit Wechseljahresbeschwerden kann eine vaginale Laserung die Reizblasensymptome (überaktive Blase) verbessern. Diese kann alternativ bei Kontraindikationen für eine lokale Hormontherapie angeboten werden [3].

## **7.Operationen**

Bei Genitaldeszenus können Deszenusoperationen Symptome der ÜAB bei der Frau verbessern [6]. Bei therapierefraktären Symptomen nach Ausschöpfen aller konservativen Therapiemöglichkeiten

kann eine Harnblasenaugmentation oder eine Harnableitung angeboten werden. Dabei ist auf die Möglichkeiten eines Urostomas und des regelmäßigen Selbstkatheterismus sowie eines hohen Risikos von Komplikationen hinzuweisen [2,3,6].

## VERSORGUNGSSTANDARD

Üblich ist in Deutschland ein abgestuftes Vorgehen von weniger invasiven zu invasiveren Prozeduren, bei dem ggf. einzelne Stufen wegen Kontraindikationen übersprungen werden. Je nach Krankheitsbild erfolgt die Behandlung durch die dominierend beteiligte medizinische Subspezialität mit fachübergreifender Therapie bei initialem Therapieversagen oder komplexen Fragestellungen [1,2,3, 6,7,8,9,10].

### Zu 1 Verhaltensänderungen

Aus [9]

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                   | Neu<br>Stand (2023) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Als nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen bei der neurogenen Blasenstörung im Rahmen der PK sollten das Blasentraining, die tageszeitliche Anpassung der Flüssigkeitsaufnahme und die Vermeidung von Koffein, Alkohol und kohlenensäurehaltigen Getränken angewendet werden. |                     |
| Konsensstärke: 100%, starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                         |                     |

### Zu 3a Hormone

Aus [10]

| Evidenzbasiertes Statement 2.S2                                                                                                                                              |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Evidenzgrad 1b                                                                                                                                                               | Konsensusstärke +++ |
| Eine systemische HRT kann eine vorhandene Harninkontinenz verschlechtern.<br>Eine vaginale ET kann bei überaktiver Blase (OAB) angeboten werden.                             |                     |
| Literatur:<br>Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline Published: 11 September 2013, nice.org.uk/guidance/cg171, Andersson et al.2013, Rahn et al. 2014 |                     |

Aus [10]

| Evidenzbasierte Empfehlung 2.E10                                                                                                                                                     |                   |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| Evidenzgrad 1b                                                                                                                                                                       | Empfehlungsgrad 0 | Konsensusstärke ++ |
| Wenn bei einer Drangsymptomatik urologische Erkrankungen ausgeschlossen wurden, kann eine lokale ET angeboten werden. Miktionsfrequenz und Drangsymptomatik können reduziert werden. |                   |                    |
| Literatur:<br>Andersson et al 2013, Cody et al. 2012, Rahn et al.2014                                                                                                                |                   |                    |

**Zu 3b Antimuskarinika (syn. Muskarinrezeptor-Antagonisten oder m-Cholinozeptor-Antagonisten)**

Aus [6]

| Konsensbasierte Empfehlung E5-01                                                                                                                                                                                |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                 | Konsensusstärke ++ |
| Antimuskarinika <b>sollen</b> nach gescheiterter konservativer nicht-medikamentöser Therapie bei Erwachsenen mit überaktiver Blase oder Dranginkontinenz additiv angeboten werden ( <b>starke Empfehlung</b> ). |                    |

| Konsensbasierte Empfehlung E5-02                                                                  |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Expertenkonsens                                                                                   | Konsensusstärke ++ |
| ER-Formulierungen <b>sollen</b> IR-Formulierungen vorgezogen werden ( <b>starke Empfehlung</b> ). |                    |

| Konsensbasierte Empfehlung E5-03                                                                                     |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                      | Konsensusstärke ++ |
| Oxybutynin oral <b>soll</b> aufgrund seines hohen Nebenwirkungsprofils gemieden werden ( <b>starke Empfehlung</b> ). |                    |

Aus [9]

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                            | Neu<br>Stand (2023) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Antimuskarinika (Solifenacin, Trospium, Darifenacin) sollten zur medikamentösen Behandlung des vermehrten Harndrangs und der Harndranginkontinenz aufgrund einer Überaktivität des Blasendetrusors bei Parkinson-Pat. erwogen werden. |                     |
| Konsensstärke: 100%, starker Konsens                                                                                                                                                                                                  |                     |

Aus [7]

#### 6.1.2.1.1.

Anticholinergika (syn. Antimuskarinika) stellen eine wirksame Therapieform zur Verbesserung von OAB-Symptomen dar.

|           |                 |              |
|-----------|-----------------|--------------|
| Statement | starker Konsens | geprüft 2023 |
|-----------|-----------------|--------------|

#### 6.1.2.1.2.

Bei geriatrischen Patienten wiegt das Nebenwirkungsprofil (Glaukomauslösung, Obstipation, Restharnbildung und Beeinträchtigung der Kognition bis hin zur Delirauslösung und einem erhöhten Sturzrisiko) besonders bei einer bestehenden Multimorbidität und Multimedikation schwer und sollte bei dem Einsatz von Antimuskarinika eine sorgfältige Indikationsstellung und eine Überwachung der Therapie bedingen.

|            |        |                 |              |
|------------|--------|-----------------|--------------|
| Empfehlung | sollte | starker Konsens | geprüft 2023 |
|------------|--------|-----------------|--------------|

#### 6.1.2.1.3.

Unretardiertes Oxybutynin ist mit dem höchsten Risiko von kognitiven Nebenwirkungen verbunden und sollte bei geriatrischen Patienten vermieden werden.

|            |        |                 |              |
|------------|--------|-----------------|--------------|
| Empfehlung | sollte | starker Konsens | geprüft 2023 |
|------------|--------|-----------------|--------------|

Aus [8]

1c Bei Therapiebeginn der NDÜ sollen zugelassene Antimuskarinika als 1. Wahl eingesetzt werden: Oxybutynin, Propiverin, Trospium (Nennung in alphabetischer Reihenfolge). Dabei sind die Kontraindikationen zu beachten.

Konsens: 100%

1d Die individuelle Dosierung der Antimuskarinika soll sich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit richten.

Konsens: 100%

1e Die individuell erforderliche Dosierung kann die empfohlenen Dosierungen überschreiten.

Konsens: 100%

### Zu 3c $\beta$ 3-Adrenozeptor-Agonisten

Aus [6]

| Konsensbasierte Empfehlung E5-06                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Konsensstärke +++ |
| $\beta$ 3 Adrenorezeptoragonisten (Mirabegron) sollte Patientinnen angeboten werden, bei welchen eine nicht-medikamentöse konservative Therapie keine Verbesserung erbrachte und entweder Antimuskarinika-Unverträglichkeit bzw. keine Wirksamkeit vorliegt oder Kontraindikationen bestehen ( <b>Empfehlung</b> ). |                   |

Aus [6]

| Konsensbasiertes Statement S5-07                                                                                                                                                                                                     |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                      | Konsensstärke +++ |
| $\beta$ 3 Adrenorezeptoragonisten (Mirabegron) ist Placebo überlegen und gleichwertig mit Anwendungen von Antimuskarinika in der Verbesserung der überaktiven Blase, aber ohne Beeinträchtigung der Blasenkontraktilität (Restharn). |                   |

Aus [9]

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Neu<br>Stand (2023) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| B3-Rezeptor-Agonisten (bspw. Mirabegron) können zur Behandlung des vermehrten Harndrangs und der Harndranginkontinenz aufgrund von Blasendetrusorüberaktivität bei jenen Parkinson-Pat. erwogen werden, die unzureichend auf Antimuskarinika angesprochen haben, die Antimuskarinika nicht vertragen haben oder bei denen Antimuskarinika kontraindiziert sind. |                     |
| Konsensstärke: 100%, starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |

#### Zu 4 Botulinumtoxininjektionen

Aus [6]

| Konsensbasierte Empfehlung E6-01                                                                                                                                                                                                                     |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                                      | Konsensstärke ++ |
| Die Injektion von Onabotulinumtoxin A (100U) <b>sollte</b> Patientinnen angeboten werden, wenn konservative und orale medikamentöse Therapiemaßnahmen nach adäquater Therapiedauer nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben ( <b>Empfehlung</b> ). |                  |

  

| Konsensbasierte Empfehlung E6-02                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Konsensstärke ++ |
| Patientinnen <b>sollen</b> über die zeitliche Limitierung der Wirkung von Onabotulinumtoxin A sowie das postinterventionelle Risiko von Harnwegsinfekten und Restharnbildung mit der möglichen Notwendigkeit von intermittierendem (Selbst-)Katheterismus aufgeklärt werden ( <b>starke Empfehlung</b> ). |                  |

Aus [9]

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Neu<br>Stand (2023) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Zur Behandlung der Detrusorüberaktivität kann bei Pat., die auf orale Therapieversuche unzureichend angesprochen haben, die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin A erwogen werden, sofern das motorische und kognitive Leistungsniveau der Pat. einen nachfolgend nötigen, sauberen intermittierenden Selbstkatheterismus erlaubt. |                     |
| Konsensstärke: 100%, starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |

#### Zu 5a Sakrale Neuromodulation (SNM)



Aus [6]

| Konsensbasierte Empfehlung E6-03                                                                                                                                                                                                                          |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                                           | Konsensstärke ++ |
| Die sakrale Neuromodulation <b>sollte</b> Patientinnen mit überaktiver Blase angeboten werden, wenn konservative und orale medikamentöse Therapiemaßnahmen nach adäquater Therapiedauer nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben ( <b>Empfehlung</b> ). |                  |

#### Zu 5b Periphere transkutane posteriore tibiale Nervenstimulation (PTNS)

Aus [6]

| Konsensbasierte Empfehlung E6-06                                                                                                                                                                                                                   |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                                    | Konsensstärke ++ |
| Die PTNS sollte als Therapieoption Patientinnen mit überaktiver Blase angeboten werden, wenn konservative und orale medikamentöse Therapiemaßnahmen nach adäquater Therapiedauer nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben ( <b>Empfehlung</b> ). |                  |

#### Zu 6. Operationen

Aus [6]

| Konsensbasiertes Statement S7-34                                                             |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Expertenkonsens                                                                              | Konsensstärke +++ |
| Es gibt Evidenz, dass Deszensusoperationen Symptome der überaktiven Blase verbessern können. |                   |

Aus [2]

| Recommendations                                                                                                                                                                                                   | Strength rating |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Offer augmentation cystoplasty to patients with overactive bladder (OAB)/urgency urinary incontinence (UII) who have failed all other treatment options and are able and willing to perform self-catheterisation. | Weak            |
| Inform patients undergoing augmentation cystoplasty of the high risk of complications; the risk of having to perform clean intermittent self-catheterisation and the need for life-long surveillance.             | Strong          |
| Only offer urinary diversion to patients who have failed less invasive therapies for the treatment of OAB/UII, who will accept a stoma.                                                                           | Weak            |

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, diese sind oben dargestellt.

#### Referenzliste:

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S2e-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Benigen Prostata-syndroms (BPS), Langversion 5.0, 2023, AWMF-Registernummer: 043-034, <https://www.urologenportal.de/fachbesucher/wirueberuns/dgu/leitlinien-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie.html>. Zugriff: 18.11.2024

2. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) (European Association of Urology 2024). <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2024.pdf>. Zugriff: 18.11.2024

3. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) (European Association of Urology 2024). <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2024.pdf>. Zugriff: 18.11.2024

4. Fachinformation Betmiga 25mg/50 mg, 8/2024  
<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021076/betmigatm-25-mg-50-mg-retardtabletten>. Zugriff: 28.11.2024

5. Fachinformation Obgemsä, 06/2024.  
<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>. Zugriff: 23.11.2024

6. Female Urinary Incontinence Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015-091, December 2021). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-091.html>. Zugriff: 18.11.2024

7. Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie (S2k-Leitlinie, AWMF-Register Nr. 084/001, Version: Nr. 7.1 - update 2024). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-001>. Zugriff: 18.11.2024

8. Medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD) (S2k-Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 043-053). [https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-053l\\_S2k\\_Medikamentoes-Therapie-neurogene-Dysfunktion-des-unteren-Harntraktes-NLUTD\\_2022-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-053l_S2k_Medikamentoes-Therapie-neurogene-Dysfunktion-des-unteren-Harntraktes-NLUTD_2022-02.pdf). Zugriff: 18.11.2024

9. Parkinson-Krankheit (S2k-Leitlinie, AWMF-Register Nr. 030 – 010, Version: 8.1, 25.10.2023) <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-010>. Zugriff: 18.11.2024

10. Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG, SGGG

and OEGGG (S3 Level, AWMF Registry No. 015 - 062, January 2020).  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>. Zugriff: 18.11.2024

11. Robinson D, Cardozo L

Overactive bladder: diagnosis and management

Maturitas 2012;71(2):188-93. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.016

12. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int. 2001 Jun;87(9):760-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x. Erratum in: BJU Int 2001 Nov;88(7):807. PMID: 11412210.

13. Schönburg S, Gratzke C, Miller K, Wiemer L, Kliesch S

Digitale Gesundheitsanwendungen in der Urologie

Urologie 2024; 63(9):850-859. doi: 10.1007/s00120-024-02398-0.

14. Zhang Q, Zhang Z, He X, Zhenmin L, Lianju S, Chunlan L, Guanghui W, Xing L, Chunming G

Vitamin D levels and the risk of overactive bladder: a systematic review and meta-analysis

Nutrit Rev 2024; 82/2:166-175. doi: 10.1093/nutrit/nuad049