



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Mirabegron

Vom 20. November 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	8
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss	10
6. Anhang	17
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B. Bewertungsverfahren	22
1. Bewertungsgrundlagen	22
2. Bewertungsentscheidung	22
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2 Nutzenbewertung	22
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.2.4 Therapiekosten	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	28

4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH	30
5.2	Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion AGUB e.V. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	46
5.3	Stellungnahme: Dr. Angermund	51
5.4	Stellungnahme: Dr. Bschiepfer	59
5.5	Stellungnahme: Prof. Dr. Hampel.....	63
5.6	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	70
5.7	Stellungnahme: Klinik für Urogynäkologie	75
5.8	Stellungnahme: Klinik für Urologie und Kinderurologie	79
5.9	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	86
D.	Anlagen.....	95
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	95
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	120

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 folgende 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mirabegron ist der 1. Juni 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA (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 Mirabegron 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mirabegron 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mirabegron (Betmiga[®]) gemäß Fachinformation:

Betmiga[®] ist angezeigt zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, „overactive bladder“) auftreten können.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase wie Dranginkontinenz und/oder vermehrter Harndrang ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Für die symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, „overactive bladder“) auftreten zugelassene Wirkstoffe: Flavoxat, Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid.

- zu 2. Beckenbodentraining ist bei Harninkontinenz zu Lasten der GKV verordnungsfähig.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Die wissenschaftliche Evidenz ergab keine Hinweise auf eine eindeutige therapeutische Überlegenheit eines der 8 für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Flavoxat, Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid. Aus der Gruppe der Antimuskarinika kommt der Wirkstoff Oxybutynin aufgrund des in den direkt vergleichenden Studien konsistent häufigeren Auftretens der UAW Mundtrockenheit und der häufigeren Therapieabbrüche als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Der im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoff Flavoxat ist als OTC-Arzneimittel nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens 5 vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingereicht, die Studie 178-CL-049 (TAURUS) mit einer Studiendauer von 52 Wochen, sowie 4 Studien mit einer Laufzeit von jeweils 12 Wochen: 178-CL-044 (DRAGON), 178-CL-046 (SCORPIO), 178-CL-048 und 178-CL-090. In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden primär die Daten der Langzeitstudie 049 nach 12 Monaten herangezogen. Die Studie 049 war eine verblindete, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Mirabegron wurde in 2 Studienarmen jeweils zu 50 mg bzw. zu 100 mg täglich verabreicht. Für die Nutzenbewertung werden die Daten der Patienten aus dem Studienarm herangezogen, in dem zulassungskonform mit 50 mg Mirabegron (N = 815) täglich behandelt wurde. Die Patienten im Vergleichsarm (N = 813) erhielten Tolterodin retard 4 mg einmal täglich. Die Studie war multizentrisch angelegt, eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Symptomen der ÜAB, von denen mehr als 80 % zuvor bereits eine der vorhergehenden Studien des pU zu Mirabegron durchlaufen hatten. Dies stellt keine wesentliche Verzerrung dar, da sich aus der Zulassung von Mirabegron keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Vorbehandlung der Symptome der überaktiven Blase ergeben. Die Patienten der Studie 049 wurden nach einer 30-tägigen Wash-out-Phase und einer 2-wöchigen Placebo-run-in-Phase zu einem der Behandlungsarme randomisiert. Somit ist von Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen auszugehen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirabegron wie folgt bewertet:

Für die symptomatische Therapie mit Mirabegron von Patienten mit imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, „overactive bladder“) auftreten, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität waren die Ergebnisunterschiede bei einer insgesamt geringen Ereignisrate zum Auswertungszeitpunkt 52 Wochen nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Die Belastung der Patienten durch Symptome der überaktiven Blase wurde mit den Fragebögen Perception of Bladder Condition (PPBC) und Overactive Bladder Questionnaire (OABq) erhoben. In beiden Instrumenten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Häufigkeiten der Ereignisse Miktionen, imperativer Harndrang und nächtliche Miktionen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zu den Endpunkten Häufigkeit von Inkontinenz- und Dranginkontinenz-Episoden lagen im vom pU vorgelegten Dossier nur Daten für die Studienteilpopulation der Patienten vor, die bereits zu Studienbeginn an Inkontinenz litten. Da es möglich ist, dass im Verlauf der Studie auch bei den Patienten Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz-Symptomatik auftritt, die zu Studienbeginn noch keine entsprechenden Symptome aufwiesen, sind die Daten der Gesamtpopulation für eine Beurteilung erforderlich. Da diese fehlen, können die Ergebnisse für die Teilpopulation nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie vorgelegt. In den nachgereichten Auswertungen fehlen eine deskriptive Darstellung der Daten, die eine Bewertung der zugrunde liegenden Verteilung erlauben und eine genaue Beschreibung der verwendeten statistischen Methoden und der zugrunde liegenden Annahmen. Weiterhin fehlen Informationen zum Anteil von fehlenden Werten in der Auswertung sowie eine Diskussion des verwendeten Ersetzungsverfahrens fehlender Werte. Aufgrund der fehlenden Angaben sind die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz auf Basis der verfügbaren Informationen nicht sinnvoll interpretierbar. Hinsichtlich dieser Endpunkte ist die gleiche Wirksamkeit von Mirabegron nicht mit hinreichender Sicherheit belegt.

Zusammenfassend lassen sich aus den Daten zur Morbidität keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie 049 durch den Fragebogen Overactive Bladder Questionnaire (OABq) erhoben. Es zeigten sich im Studienverlauf weder im Gesamtscore des OABq noch in den einzelnen Domänen ein statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 7 422 000 Patienten

Bei den Angaben der Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Abschätzung ist allerdings mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet. Wahrscheinlich liegt eine Überschätzung vor: Aus der Literatur lassen sich keine Aussagen zur Behandlungsbedürftigkeit der Symptome der ÜAB ableiten² und es gibt Hinweise, dass nur ein geringer Teil der Patienten mit ÜAB medikamentös behandelt werden³.

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 Betmiga[®] (Wirkstoff: Mirabegron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf

² Irwin DE 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.

³ Milsom I et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87(9): 760-766.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 8. Mai 2013 eingegangen am 10. Mai 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 17. Juni 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. Mai 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. Mai 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Mirabegron ist der 1. Juni 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Juni 2014 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 Mirabegron beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2014 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Oktober 2014 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leis-

tungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Oktober 2014 21. Oktober 2014 4. November 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mirabegron

Vom 20. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. September 2014 (BAnz AT 09.12.2014 B4), wie folgt zu ändern:

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

Mirabegron

Beschluss vom: 20. November 2014
In Kraft getreten am: 20. November 2014
BAnz AT 19.12.2014 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

BetmigaTM ist angezeigt zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase wie Dranginkontinenz und/oder vermehrter Harndrang ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tolterodin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie 049):

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron 50 mg		Tolterodin 4 mg		Mirabegron 50 mg vs. Tolterodin 4 mg
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität (52 Wochen)					
Todesfälle	812	3 (0,4 %)	812	2 (0,2 %)	1,49 [0,26; 8,64] 0,999
Morbidität					
Änderung der Symptomatik der überaktiven Blase und Änderung der Häufigkeiten für Miktionen und imperativen Harndrang bis zum Studienende (52 Wochen)					
ÜAB-Symptomatik (PPBC)	655	-0,76	673	-0,83	0,07 [-0,05; 0,19] 0,25
ÜAB-Symptomatik (OAB-q)	779	-13,07	781	-14,37	1,30 [-0,52; 3,12] 0,16
Miktionen/24 h	789	-1,26	791	-1,38	0,13 [-0,11; 0,36] 0,29
Imperative Harndrang-Episoden/24 h	788	-1,62	788	-1,62	-0,00 [-0,30; 0,30] 0,98
Nächtliche Miktionen/24 h	693	-0,45	693	-0,42	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,58
Inkontinenz und Dranginkontinenz	Keine verwertbaren Daten vorhanden				
Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron 50 mg		Tolterodin 4 mg		Mirabegron 50 mg vs. Tolterodin 4 mg
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OAB-q) bis Studienende (52 Wochen)					
Gesamtwert	779	10,53	783	11,42	-0,90 [-2,52; 0,73] 0,28
Krankheitsbewältigung	780	12,01	783	13,33	-1,32 [-3,26; 0,62] 0,18
Betroffenheit	781	11,58	784	12,42	-0,84 [-2,68; 1,01] 0,38
Schlaf	781	10,63	784	11,24	-0,61 [-2,48; 1,26] 0,52
Soziale Einschränkung	780	6,42	785	7,16	-0,74 [-2,12; 0,64] 0,29

Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; OAB-q = Overactive Bladder Questionnaire; PPBC = Patient Perception of Bladder Condition; RR = Relatives Risiko; ÜAB = überaktive Blase

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron 50 mg		Tolterodin 4 mg		Mirabegron 50 mg vs. Tolderodin 4 mg	
	N	Mind. ein Ereignis/ Anteil	N	Mind. ein Er- eignis/ Anteil	RR [95 %- KI] p-Wert	AD ⁴
Nebenwirkungen						
UE	812	485 (59,7 %)	812	508 (62,6 %)	n. a.	n. a.
SUE	812	42 (5,2 %)	812	44 (5,4 %)	0,95 [0,63; 1,44] 0,825	n. a.
Abbruch wegen UE	812	48 (5,9 %)	812	46 (5,7 %)	1,04 [0,70; 1,55] 0,832	n. a.
UE Mundtrockenheit	812	23 (2,8 %)	812	70 (8,6 %)	0,33 [0,21; 0,52] < 0,001	5,8 %
Abbruch wegen UE Mundtrockenheit	812	3 (0,4 %)	812	4 (0,5 %)	0,75 [0,17; 3,31] > 0,999	n. a.

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n. a. = nicht anwendbar; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 7 422 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Betmiga™ (Wirkstoff: Mirabegron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf

⁴ Angaben nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirabegron	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid)				
Darifenacin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fesoterodin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Propiverin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Solifenacin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tolterodin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Trosipiumchlorid	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mirabegron	50	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid)			
Darifenacin	7,5 - 15	98	365
Fesoterodin	4 - 8	100	365
Propiverin	15	98	730 – 1095
Solifenacin	5 - 10	90	365
Tolterodin	4	98	365
Trosipiumchlorid	20 - 45	100	365 - 730 ⁶

⁵ Jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mirabegron	185,00 €	173,57 € [1,80 € ⁷ ; 9,63 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid)		
Darifenacin	181,34 – 208,61 €	158,72 – 182,65 € [1,80 € ⁷ ; 20,82 – 24,16 € ⁸]
Fesoterodin	169,53 – 184,70 €	158,95 – 173,28 € [1,80 € ⁷ ; 8,78 – 9,62 € ⁸]
Propiverin	50,54 €	46,86 € [1,80 € ⁷ ; 1,88 € ⁸]
Solifenacin	153,21 – 175,98 €	143,53 – 165,04 € [1,80 € ⁷ ; 7,88 – 9,14 € ⁸]
Tolterodin	99,97 €	93,95 € [1,80 € ⁷ ; 4,22 € ⁸]
Trosipiumchlorid	56,44 – 62,49 € ⁹	51,04 – 56,62 € [1,80 € ⁷ ; 3,60 – 4,07 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Mirabegron	633,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid)	
Darifenacin	591,15 – 680,28 €
Fesoterodin	580,17 – 632,47 €
Propiverin	349,06 – 523,59 €
Solifenacin	582,09 – 669,33 €
Tolterodin	349,92 €
Trosipiumchlorid	196,19 – 372,59 €

⁶ Dosierungen: 30 mg: 2 x tgl. ½ Tbl. 30 mg; 40 mg: 2 x tgl. 1 Tbl. 20 mg; 45 mg: 3 x tgl. ⅓ Tbl. 45 mg

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁹ Festbetrag Stufe 1

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. November 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Mirabegron**

Vom 20. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 28. September 2014 (BAnz AT 09.12.2014 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mirabegron wie folgt ergänzt:

Mirabegron

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Betmiga™ ist angezeigt zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase wie Dranginkontinenz und/oder vermehrter Harndrang ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tolterodin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie 049):

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron 50 mg		Tolterodin 4 mg		Mirabegron 50 mg vs. Tolterodin 4 mg RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Mortalität (52 Wochen)					
Todesfälle	812	3 (0,4 %)	812	2 (0,2 %)	1,49 [0,26; 8,64] 0,999
Morbidität					
Änderung der Symptomatik der überaktiven Blase und Änderung der Häufigkeiten für Miktionen und imperativen Harndrang bis zum Studienende (52 Wochen)					
ÜAB-Symptomatik (PPBC)	655	-0,76	673	-0,83	0,07 [-0,05; 0,19] 0,25
ÜAB-Symptomatik (OAB-q)	779	-13,07	781	-14,37	1,30 [-0,52; 3,12] 0,16
Miktionen/24 h	789	-1,26	791	-1,38	0,13 [-0,11; 0,36] 0,29
Imperative Harndrang-Episoden/ 24 h	788	-1,62	788	-1,62	-0,00 [-0,30; 0,30] 0,98
Nächtliche Miktionen/24 h	693	-0,45	693	-0,42	-0,03 [-0,14; 0,08] 0,58
Inkontinenz und Dranginkontinenz	Keine verwertbaren Daten vorhanden				

Die PDF-Datsei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gem. § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Inbseite.



Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron 50 mg		Tolterodin 4 mg		Mirabegron 50 mg vs. Tolterodin 4 mg
	N	Mittelwert	N	Mittelwert	Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OAB-q) bis Studienende (52 Wochen)					
Gesamtwert	779	10,53	783	11,42	-0,90 [-2,52; 0,73] 0,28
Krankheitsbewältigung	780	12,01	783	13,33	-1,32 [-3,26; 0,62] 0,18
Betroffenheit	781	11,58	784	12,42	-0,84 [-2,68; 1,01] 0,38
Schlaf	781	10,63	784	11,24	-0,61 [-2,48; 1,26] 0,52
Soziale Einschränkung	780	6,42	785	7,16	-0,74 [-2,12; 0,64] 0,29

Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; OAB-q = Overactive Bladder Questionnaire; PPBC = Patient Perception of Bladder Condition; RR = Relatives Risiko; ÜAB = überaktive Blase

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron 50 mg		Tolterodin 4 mg		Mirabegron 50 mg vs. Tolterodin 4 mg	
	N	Mind. ein Ereignis/Anteil	N	Mind. ein Ereignis/Anteil	RR [95 %-KI] p-Wert	AD ¹
Nebenwirkungen						
UE	812	485 (59,7 %)	812	508 (62,6 %)	n. a.	n. a.
SUE	812	42 (5,2 %)	812	44 (5,4 %)	0,95 [0,63; 1,44] 0,825	n. a.
Abbruch wegen UE	812	48 (5,9 %)	812	46 (5,7 %)	1,04 [0,70; 1,55] 0,832	n. a.
UE Mundtrockenheit	812	23 (2,8 %)	812	70 (8,6 %)	0,33 [0,21; 0,52] < 0,001	5,8 %
Abbruch wegen UE Mundtrockenheit	812	3 (0,4 %)	812	4 (0,5 %)	0,75 [0,17; 3,31] > 0,999	n. a.

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n. a. = nicht anwendbar; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 7 422 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu BetmigaTM (Wirkstoff: Mirabegron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirabegron	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid)				
Darifenacin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Angaben nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fesoterodin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Propiverin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Solifenacin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tolterodin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Trospiumchlorid	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mirabegron	50	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid)			
Darifenacin	7,5 – 15	98	365
Fesoterodin	4 – 8	100	365
Propiverin	15	98	730 – 1 095
Solifenacin	5 – 10	90	365
Tolterodin	4	98	365
Trospiumchlorid	20 – 45	100	365 – 730 ³

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mirabegron	185,00 €	173,57 € [1,80 € ⁴ ; 9,63 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid)		
Darifenacin	181,34 – 208,61 €	158,72 – 182,65 € [1,80 € ⁴ ; 20,82 – 24,16 € ⁵]
Fesoterodin	169,53 – 184,70 €	158,95 – 173,28 € [1,80 € ⁴ ; 8,78 – 9,62 € ⁵]
Propiverin	50,54 €	46,86 € [1,80 € ⁴ ; 1,88 € ⁵]
Solifenacin	153,21 – 175,98 €	143,53 – 165,04 € [1,80 € ⁴ ; 7,88 – 9,14 € ⁵]
Tolterodin	99,97 €	93,95 € [1,80 € ⁴ ; 4,22 € ⁵]
Trospiumchlorid	56,44 – 62,49 € ⁶	51,04 – 56,62 € [1,80 € ⁴ ; 3,60 – 4,07 € ⁵]

Stand Lauer-Steuer: 1. November 2014

² Jeweils größte Packung.

³ Dosierungen: 30 mg: 2 x tgl. ½ Tbl. 30 mg; 40 mg: 2 x tgl. 1 Tbl. 20 mg; 45 mg: 3 x tgl. ½ Tbl. 45 mg.

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁶ Festbetrag Stufe 1.



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Mirabegron	633,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid)	
Darifenacin	591,15 – 680,28 €
Fesoterodin	580,17 – 632,47 €
Propiverin	349,06 – 523,59 €
Solifenacin	582,09 – 669,33 €
Tolterodin	349,92 €
Trosipiumchlorid	196,19 – 372,59 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. November 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Mai 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Mirabegron eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"

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 Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Mirabegron](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirabegron

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mirabegron
- **Handelsname:** Betmiga™
- **Therapeutisches Gebiet:** Überaktive Blase (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-06-01-D-110)

- [Modul 1 \(248.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-524/2014-05-27_Modul1_Mirabegron.pdf)
- [Modul 2 \(264.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-525/2014-05-27_Modul2_Mirabegron.pdf)
- [Modul 3 \(532.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-526/2014-05-27_Modul3A_Mirabegron.pdf)
- [Modul 4 \(3.7 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-527/2014-05-27_Modul4A_Mirabegron.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.0 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-117/2014-08-29_Informationen%20zur%20zVT_Mirabegron.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mirabegron (Betmiga®)

Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase wie Dranginkontinenz und/oder vermehrter Harndrang ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trosipiumchlorid.

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(712.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-528/2014-08-28_Mirabegron_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2014
- Mündliche Anhörung: 06.10.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Mirabegron - 2014-06-01-D-110*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztesellschaften 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 **22.09.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mirabegron - 2014-06-01-D-110*) zu richten. 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 beigefügt 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 wird am 06.10.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 06.10.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 30.09.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	22.09.2014
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion AGUB e. V. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	19.09.2014
Dr. med. Almuth Angermund	14.09.2014
Dr. med. Dr. phil. Th. Bschleipfer	24.09.2014
Klinik für Urogynäkologie	17.09.2014
Klinik für Urologie und Kinderurologie	22.09.2014
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	19.09.2014
Prof. Dr. Christian Hampel	18.09.2014
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.09.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Astellas Pharma GmbH	Hr. Prof. Dr. Franzen Hr. Kockelkoren Hr. Stölzel Hr. Dr. Tuschl
Dr. med. Almuth Angermund	Fr. Dr. Angermund
Klinik für Urogynäkologie	Hr. Prof. Dr. Tunn
Klinik für Urologie und Kinderurologie	Hr. Prof. Dr. Jünemann
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Johannes Fr. Aydin
Prof. Dr. Christian Hampel	Hr. Prof. Dr. Hampel
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Broeske Hr. Dr. Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Prof. Dr. Franzen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Kockelkoren	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Stölzel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Tuschl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. med. Almuth Angermund						
Fr. Dr. Angermund	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Klinik für Urogynäkologie						
Hr. Prof. Dr. Tunn	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Klinik für Urologie und Kinderurologie						
Hr. Prof. Dr. Jünemann	nein	ja	ja	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Hr. Dr. Johannes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Aydin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Christian Hampel						
Hr. Prof. Dr. Hampel	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Fr. Broeske	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH

Datum	22. September 2014
Stellungnahme zu	Mirabegron / Betmiga
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i> Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Zu Kap. 2.5.2 IQWiG-Bewertung „Gesamtaussage zum Zusatznutzen“:</p> <p><i>„Da jedoch für die patientenrelevanten Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz Auswertungen für die Gesamtpopulation fehlen, ist eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nicht möglich.“ (S. 43)</i></p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz weder aus der Langzeitstudie (049) noch aus den vier Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen (044, 046, 048 und 090) verwertbare Daten für die Gesamtpopulation der Studien vorgelegt wurden. Damit fehlen nach Auffassung des IQWiG relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) und es ließe sich deshalb in der Gesamtschau kein Zusatznutzen für Mirabegron ableiten.</p> <p>Dieser Auffassung des IQWiGs schließt sich Astellas nicht an. Bei der Auswertung von Studien zur Behandlung der überaktiven Blase (ÜAB) ist es international üblich und sinnvoll, Inkontinenzparameter wie Inkontinenz oder Dranginkontinenz nur für das Subkollektiv auszuwerten, das bereits bei Studienbeginn unter einer</p>	<p>Zu den Endpunkten Häufigkeit von Inkontinenz- und Dranginkontinenz-Episoden lagen im vom pU vorgelegten Dossier nur Daten für die Studienteilpopulation der Patienten vor, die bereits zu Studienbeginn an Inkontinenz litten. Da es möglich ist, dass im Verlauf der Studie auch bei den Patienten Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz-Symptomatik auftritt, die zu Studienbeginn noch keine entsprechenden Symptome aufwies, sind die Daten der Gesamtpopulation für eine Beurteilung erforderlich. Da diese fehlen, können die Ergebnisse für die Teilpopulation nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inkontinenz leidet. Dies wird auch von den Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) so gehandhabt. Würde der Einfluss einer Therapie auf diese Endpunkte auch für Patienten erhoben, die zu Studienbeginn gar nicht unter einer Inkontinenz gelitten haben, würde dies zwangsläufig zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.</p> <p>Da aber das IQWiG aufgrund der nach seiner Auffassung fehlenden Auswertungen der patientenrelevanten Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz für die Gesamtpopulation eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation für nicht möglich hält, liefert Astellas die vom IQWiG geforderten Auswertungen mit dieser Stellungnahme nach (siehe Punkt 3).</p>	
<p>2) Zu Kap. 2.3.3 IQWiG-Bewertung „Studiencharakteristika“:</p> <p><i>„Die Langzeitstudie 049 war multizentrisch angelegt und wurde in Europa, Nordamerika, Südafrika und in Australien durchgeführt. Die Studiendauer betrug 12 Monate. In die Studie waren erwachsene Patienten mit Symptomen der ÜAB eingeschlossen, von denen mehr als 80% zuvor bereits eine der vorhergehenden Studien des pU zu Mirabegron durchlaufen hatten. Dies war entweder die Studie 046 oder die Studie 178-CL-047. Aus diesem Grund stuft der pU die Studie 049 als potenziell hoch verzerrt ein, berichtete die Ergebnisse lediglich separat und zog die Studie</i></p>	<p>In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden primär die Daten der Langzeitstudie 049 nach 12 Monaten herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wurde die Studie 049 jedoch herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1) und stellt aufgrund der Dauer von 12 Monaten die wesentliche Datenbasis für die vorliegende Bewertung dar.“ (S. 13)</i></p> <p>Astellas nimmt mit Verwunderung zur Kenntnis, dass das IQWiG für seine Nutzenbewertung primär die Langzeitstudie (049) heranzieht. Astellas hatte diese Studie als potentiell hoch verzerrt eingestuft und seine Nutzenbewertung primär auf die Ergebnisse der vier Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen (044, 046, 048 und 090) gestützt. Die Begründung, warum das IQWiG diese vier Studien nur ergänzend in seine Betrachtungen mit einbezieht, ist für Astellas nicht überzeugend. Da das IQWiG bei seiner Dossierbewertung in der Gesamtschau der positiven Effekte trotzdem von einem „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit ausgeht, ist diese Problematik jedoch nicht von grundsätzlicher Bedeutung.</p>	
<p>3) Zu Kap. 2.7.2.4.3 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse – Daten nur für die Teilpopulation“:</p> <p><i>„Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz legt der pU in Modul 4 Auswertungen vor, in die nur solche Patienten eingehen, die schon zu Studienbeginn ein Ereignis (Inkontinenz oder Dranginkontinenz) hatten. Derartige Auswertungen sind mit Blick</i></p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Mirabegron 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.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>auf die Studienpopulation nicht adäquat, weil sie nur eine Teilpopulation abbilden und damit keine Aussagen für die gesamte Studienpopulation erlauben. [...] Aus diesen Gründen kann aus den in Modul 4 des Dossiers vorliegenden Auswertungen weder für die Gesamtpopulation noch für die Teilpopulation der Patienten, bei denen zu Studienbeginn noch keine Inkontinenz oder Dranginkontinenz auftraten, eine Aussage zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz abgeleitet werden.“ (S. 58)</i></p> <p>Das IQWiG moniert in seiner Nutzenbewertung die fehlenden Auswertungen der Gesamtpopulation (FAS und ITT) in den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz. Auf diese Auswertungen wurde in Anlehnung der Auswertungsstandards in der Indikation der Überaktiven Blase, die bereits unter Punkt 1) thematisiert wurden, bei der Erstellung des Nutzendossiers verzichtet. Die im Nachgang zur IQWiG Nutzenbewertung durchgeführten Zusatzauswertungen zu Inkontinenz und Dranginkontinenz mit der Gesamtpopulation (FAS und ITT) ergaben die im folgenden tabellarisch dargestellten Ergebnisse (Tabelle 1 und Tabelle 2) sowie die dazugehörigen Meta-Analysen (Abbildung 1 und Abbildung 2) (siehe auch Anlage 1).</p>	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																							
<p>Tabelle 1: Ergebnisse Morbidität - Inkontinenz für die Gesamtpopulation (FAS und ITT) – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="3">Mirabegron</th> <th colspan="3">Tolterodin</th> <th>Mirabegron vs. Tolterodin</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Werte Studienbeginn MW (SE)</th> <th>Änderung Studienende MW^{a,b} (SE)</th> <th>N</th> <th>Werte Studienbeginn MW (SE)</th> <th>Änderung Studienende MW^{a,b} (SE)</th> <th>Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Inkontinenz (Anzahl der Inkontinenzepisoden/ 24h)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><i>52 Wochen</i></td> </tr> <tr> <td>049</td> <td>789</td> <td>1,62 (0,086)</td> <td>-0,53 (0,056)</td> <td>791</td> <td>1,50 (0,078)</td> <td>-0,75 (0,056)</td> <td>0,21 [0,06; 0,37]; 0,45</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><i>12 Wochen</i></td> </tr> <tr> <td>044</td> <td>167</td> <td>1,56 (0,169)</td> <td>-0,76 (0,139)</td> <td>85</td> <td>1,78 (0,280)</td> <td>-0,51 (0,195)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>046</td> <td>473</td> <td>1,75 (0,120)</td> <td>-0,92 (0,074)</td> <td>475</td> <td>1,66 (0,110)</td> <td>-0,73 (0,073)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>048</td> <td>369</td> <td>1,43 (0,102)</td> <td>-0,75 (0,070)</td> <td>368</td> <td>1,23 (0,090)</td> <td>-0,63 (0,070)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>090*</td> <td>360</td> <td>0,95 (0,110)</td> <td>-0,44 (0,065)</td> <td>361</td> <td>0,90 (0,108)</td> <td>-0,44 (0,065)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Gesamt:</td> <td>-0,10 [-0,21; 0,00]; 0,06 Hedges' g -0,08 [-0,16; -0,00]; 0,04</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: LOCF-Auswertung b: adjustiert für Baseline-Werte * Für die Studie 090 wurde abweichend zu den anderen Studien die ITT-Population herangezogen KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; vs: versus</p>								Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert	Inkontinenz (Anzahl der Inkontinenzepisoden/ 24h)								<i>52 Wochen</i>								049	789	1,62 (0,086)	-0,53 (0,056)	791	1,50 (0,078)	-0,75 (0,056)	0,21 [0,06; 0,37]; 0,45	<i>12 Wochen</i>								044	167	1,56 (0,169)	-0,76 (0,139)	85	1,78 (0,280)	-0,51 (0,195)		046	473	1,75 (0,120)	-0,92 (0,074)	475	1,66 (0,110)	-0,73 (0,073)		048	369	1,43 (0,102)	-0,75 (0,070)	368	1,23 (0,090)	-0,63 (0,070)		090*	360	0,95 (0,110)	-0,44 (0,065)	361	0,90 (0,108)	-0,44 (0,065)		Gesamt:							-0,10 [-0,21; 0,00]; 0,06 Hedges' g -0,08 [-0,16; -0,00]; 0,04
Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin																																																																																							
	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert																																																																																							
Inkontinenz (Anzahl der Inkontinenzepisoden/ 24h)																																																																																														
<i>52 Wochen</i>																																																																																														
049	789	1,62 (0,086)	-0,53 (0,056)	791	1,50 (0,078)	-0,75 (0,056)	0,21 [0,06; 0,37]; 0,45																																																																																							
<i>12 Wochen</i>																																																																																														
044	167	1,56 (0,169)	-0,76 (0,139)	85	1,78 (0,280)	-0,51 (0,195)																																																																																								
046	473	1,75 (0,120)	-0,92 (0,074)	475	1,66 (0,110)	-0,73 (0,073)																																																																																								
048	369	1,43 (0,102)	-0,75 (0,070)	368	1,23 (0,090)	-0,63 (0,070)																																																																																								
090*	360	0,95 (0,110)	-0,44 (0,065)	361	0,90 (0,108)	-0,44 (0,065)																																																																																								
Gesamt:							-0,10 [-0,21; 0,00]; 0,06 Hedges' g -0,08 [-0,16; -0,00]; 0,04																																																																																							

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Mirabegron</th> <th colspan="3">Tolterodin</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>178-CL-044</td> <td>-0.76</td> <td>1.796</td> <td>167</td> <td>-0.51</td> <td>1.798</td> <td>85</td> <td>5.3%</td> <td>-0.25 [-0.72, 0.22]</td> </tr> <tr> <td>178-CL-046</td> <td>-0.92</td> <td>1.609</td> <td>473</td> <td>-0.73</td> <td>1.591</td> <td>475</td> <td>28.0%</td> <td>-0.19 [-0.39, 0.01]</td> </tr> <tr> <td>178-CL-048</td> <td>-0.75</td> <td>1.345</td> <td>369</td> <td>-0.63</td> <td>1.343</td> <td>368</td> <td>30.9%</td> <td>-0.12 [-0.31, 0.07]</td> </tr> <tr> <td>178-CL-090</td> <td>-0.44</td> <td>1.233</td> <td>360</td> <td>-0.44</td> <td>1.235</td> <td>361</td> <td>35.8%</td> <td>0.00 [-0.18, 0.18]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>1369</td> <td></td> <td></td> <td>1289</td> <td>100.0%</td> <td>-0.10 [-0.21, 0.00]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.36, df = 3 (P = 0.50); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)</p>		Study or Subgroup	Mirabegron			Tolterodin			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	178-CL-044	-0.76	1.796	167	-0.51	1.798	85	5.3%	-0.25 [-0.72, 0.22]	178-CL-046	-0.92	1.609	473	-0.73	1.591	475	28.0%	-0.19 [-0.39, 0.01]	178-CL-048	-0.75	1.345	369	-0.63	1.343	368	30.9%	-0.12 [-0.31, 0.07]	178-CL-090	-0.44	1.233	360	-0.44	1.235	361	35.8%	0.00 [-0.18, 0.18]	Total (95% CI)			1369			1289	100.0%	-0.10 [-0.21, 0.00]	<p>Abbildung 1: Meta-Analyse „Inkontinenz nach 12 Wochen“, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer Mittelwertdifferenz.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse Morbidität – Dranginkontinenz für die Gesamtpopulation (FAS und ITT) – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="3">Mirabegron</th> <th colspan="3">Tolterodin</th> <th>Mirabegron vs. Tolterodin</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Werte Studienbeginn MW (SE)</th> <th>Änderung Studienende MW^{a,b} (SE)</th> <th>N</th> <th>Werte Studienbeginn MW (SE)</th> <th>Änderung Studienende MW^{a,b} (SE)</th> <th>Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Dranginkontinenz (Anzahl der Dranginkontinenzepisoden/ 24h)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><i>52 Wochen</i></td> </tr> <tr> <td>049</td> <td>789</td> <td>1,47 (0,079)</td> <td>-0,52 (0,053)</td> <td>791</td> <td>1,36 (0,073)</td> <td>-0,71 (0,053)</td> <td>0,19 [0,05; 0,34]; 0,74</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><i>12 Wochen</i></td> </tr> <tr> <td>044</td> <td>167</td> <td>1,40 (0,157)</td> <td>-0,73 (0,128)</td> <td>85</td> <td>1,61 (0,256)</td> <td>-0,53 (0,179)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>046</td> <td>473</td> <td>1,52 (0,109)</td> <td>-0,82 (0,069)</td> <td>475</td> <td>1,44 (0,097)</td> <td>-0,65 (0,069)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>048</td> <td>369</td> <td>1,22 (0,087)</td> <td>-0,64 (0,066)</td> <td>368</td> <td>1,07 (0,078)</td> <td>-0,58 (0,066)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>090*</td> <td>360</td> <td>0,55 (0,066)</td> <td>-0,35 (0,046)</td> <td>361</td> <td>0,59 (0,082)</td> <td>-0,34 (0,046)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert	Dranginkontinenz (Anzahl der Dranginkontinenzepisoden/ 24h)								<i>52 Wochen</i>								049	789	1,47 (0,079)	-0,52 (0,053)	791	1,36 (0,073)	-0,71 (0,053)	0,19 [0,05; 0,34]; 0,74	<i>12 Wochen</i>								044	167	1,40 (0,157)	-0,73 (0,128)	85	1,61 (0,256)	-0,53 (0,179)		046	473	1,52 (0,109)	-0,82 (0,069)	475	1,44 (0,097)	-0,65 (0,069)		048	369	1,22 (0,087)	-0,64 (0,066)	368	1,07 (0,078)	-0,58 (0,066)		090*	360	0,55 (0,066)	-0,35 (0,046)	361	0,59 (0,082)	-0,34 (0,046)	
Study or Subgroup	Mirabegron			Tolterodin			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																																																																																																						
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																																																								
178-CL-044	-0.76	1.796	167	-0.51	1.798	85	5.3%	-0.25 [-0.72, 0.22]																																																																																																																																						
178-CL-046	-0.92	1.609	473	-0.73	1.591	475	28.0%	-0.19 [-0.39, 0.01]																																																																																																																																						
178-CL-048	-0.75	1.345	369	-0.63	1.343	368	30.9%	-0.12 [-0.31, 0.07]																																																																																																																																						
178-CL-090	-0.44	1.233	360	-0.44	1.235	361	35.8%	0.00 [-0.18, 0.18]																																																																																																																																						
Total (95% CI)			1369			1289	100.0%	-0.10 [-0.21, 0.00]																																																																																																																																						
Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin																																																																																																																																							
	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a,b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert																																																																																																																																							
Dranginkontinenz (Anzahl der Dranginkontinenzepisoden/ 24h)																																																																																																																																														
<i>52 Wochen</i>																																																																																																																																														
049	789	1,47 (0,079)	-0,52 (0,053)	791	1,36 (0,073)	-0,71 (0,053)	0,19 [0,05; 0,34]; 0,74																																																																																																																																							
<i>12 Wochen</i>																																																																																																																																														
044	167	1,40 (0,157)	-0,73 (0,128)	85	1,61 (0,256)	-0,53 (0,179)																																																																																																																																								
046	473	1,52 (0,109)	-0,82 (0,069)	475	1,44 (0,097)	-0,65 (0,069)																																																																																																																																								
048	369	1,22 (0,087)	-0,64 (0,066)	368	1,07 (0,078)	-0,58 (0,066)																																																																																																																																								
090*	360	0,55 (0,066)	-0,35 (0,046)	361	0,59 (0,082)	-0,34 (0,046)																																																																																																																																								

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
<p>Gesamt: -0,07 [-0,16; 0,02]; 0,15 Hedges' g -0,07 [-0,14; 0,01]; 0,08</p> <p>a: LOCF-Auswertung b: adjustiert für Baseline-Werte * Für die Studie 090 wurde abweichend zu den anderen Studien die ITT-Population herangezogen KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; vs: versus</p>																																																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Mirabegron</th> <th colspan="3">Tolterodin</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>178-CL-044</td> <td>-0.73</td> <td>1.654</td> <td>167</td> <td>-0.53</td> <td>1.65</td> <td>85</td> <td>4.3%</td> <td>-0.20 [-0.63, 0.23]</td> </tr> <tr> <td>178-CL-046</td> <td>-0.82</td> <td>1.501</td> <td>473</td> <td>-0.65</td> <td>1.504</td> <td>475</td> <td>22.0%</td> <td>-0.17 [-0.36, 0.02]</td> </tr> <tr> <td>178-CL-048</td> <td>-0.64</td> <td>1.268</td> <td>369</td> <td>-0.58</td> <td>1.266</td> <td>368</td> <td>24.1%</td> <td>-0.06 [-0.24, 0.12]</td> </tr> <tr> <td>178-CL-090</td> <td>-0.35</td> <td>0.873</td> <td>360</td> <td>-0.34</td> <td>0.874</td> <td>361</td> <td>49.6%</td> <td>-0.01 [-0.14, 0.12]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>1369</td> <td></td> <td></td> <td>1289</td> <td>100.0%</td> <td>-0.07 [-0.16, 0.02]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)</p>		Study or Subgroup	Mirabegron			Tolterodin			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	178-CL-044	-0.73	1.654	167	-0.53	1.65	85	4.3%	-0.20 [-0.63, 0.23]	178-CL-046	-0.82	1.501	473	-0.65	1.504	475	22.0%	-0.17 [-0.36, 0.02]	178-CL-048	-0.64	1.268	369	-0.58	1.266	368	24.1%	-0.06 [-0.24, 0.12]	178-CL-090	-0.35	0.873	360	-0.34	0.874	361	49.6%	-0.01 [-0.14, 0.12]	Total (95% CI)			1369			1289	100.0%	-0.07 [-0.16, 0.02]	
Study or Subgroup	Mirabegron			Tolterodin			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																						
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																								
178-CL-044	-0.73	1.654	167	-0.53	1.65	85	4.3%	-0.20 [-0.63, 0.23]																																																						
178-CL-046	-0.82	1.501	473	-0.65	1.504	475	22.0%	-0.17 [-0.36, 0.02]																																																						
178-CL-048	-0.64	1.268	369	-0.58	1.266	368	24.1%	-0.06 [-0.24, 0.12]																																																						
178-CL-090	-0.35	0.873	360	-0.34	0.874	361	49.6%	-0.01 [-0.14, 0.12]																																																						
Total (95% CI)			1369			1289	100.0%	-0.07 [-0.16, 0.02]																																																						
<p>Abbildung 2: Meta-Analyse „Dranginkontinenz nach 12 Wochen“, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer Mittelwertdifferenz.</p> <p>Wie zu erwarten, zeigten sich in beiden Endpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen Mirabegron und Tolterodin in der Langzeitstudie 049. Der in den Kurzzeitstudien beobachtete signifikante Effekt ist zugunsten von Mirabegron gerichtet. Somit ist zumindest ein Schaden durch Mirabegron auch in diesen Endpunkten auszuschließen.</p>																																																														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4) Zu Kap. 2.4.3 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse – Nebenwirkungen – Mundtrockenheit“:</p> <p><i>„Die Gesamtschau der Lang- und Kurzzeitstudien ermöglicht es daher, die Wahrscheinlichkeit eines Belegs für diesen Endpunkt abzuleiten. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Mirabegron.“ (S. 39)</i></p> <p>Beim Endpunkt Mundtrockenheit findet sich ein robuster Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin, was in seinem neuartigen Wirkmechanismus (β_3-Adrenozeptor-Agonist) begründet ist. Der Einschätzung der klinischen Wertigkeit dieses Endpunkts kommt für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen die wesentliche Bedeutung zu. Im folgenden wird deshalb die Bedeutung der Mundtrockenheit bei der Behandlung der überaktiven Blase mit Anticholinergika nochmals, teils über das Dossier hinausgehend, erläutert und empirisch untermauert.</p> <p>Mundtrockenheit ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung bei der Behandlung mit Anticholinergika (Lucas et al., 2014). In Leitlinien wird sie durchgängig als „das“ Kriterium für die Verträglichkeit von anticholinerg wirksamen Substanzen in der Behandlung der überaktiven Blase hervorgehoben (Gormley et al., 2014; Lucas et al., 2014). In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie wird sie als „therapielimitierend“ bezeichnet (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, 2009).</p>	<p>Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Retardierte Formulierungen sind dabei mit geringeren Raten an Mundtrockenheit assoziiert (Lucas et al., 2014). Da Mirabegron in den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien ausschließlich mit Tolterodin retard verglichen worden war, ist davon auszugehen, dass der Effekt gegenüber unretardiertem Tolterodin oder anderen Anticholinergika, die nicht in täglicher Einmalgabe verabreicht werden können, noch ausgeprägter ist, was die Bedeutung des Ergebnisses für die Versorgungsrealität unterstreicht.</p> <p>Mundtrockenheit stellt nicht nur eine subjektive Beeinträchtigung des Patienten dar, die je nach Ausprägung einmal als leichtere Befindlichkeitsstörung bis hin zu einer ernsthaften Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Teilnahme am sozialen Leben gesehen werden kann. Sie stellt vielmehr den Therapieerfolg mit Anticholinergika generell in Frage. Mehr als die Hälfte aller Patienten wenden Anticholinergika nicht in Dauertherapie an, sondern beenden die Therapie nach relativ kurzer Zeit trotz weiterhin bestehender Symptomatik (Basra et al., 2008; Krhut et al., 2014). Dabei geben 23,7% der Patienten „Nebenwirkungen“ als Ursache an. Unter diesen ist Mundtrockenheit die am häufigsten genannte Ursache. Dass Mundtrockenheit die wesentliche Ursache für Therapieabbrüche (Rai et al., 2012) sowie mangelhafte Therapieadhärenz (Lucas et al., 2014) ist, kann heute als gesichert gelten.</p> <p>In der Literatur sind für anticholinerg wirksame Substanzen relativ hohe Therapieabbruchraten aufgrund von Mundtrockenheit beschrieben, die von 3% für Solifenacin (Herschorn et al., 2010)</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>über 5% für Tolterodin (Abrams et al., 2001) bis zu 19% für Oxybutynin (Herschorn et al., 2010) der behandelten Patienten reichen.</p> <p>Vergessen werden darf auch nicht, dass eine permanent verminderte Speichelsekretion gerade bei älteren Patienten unmittelbare gesundheitliche Auswirkungen haben kann (Gupta et al., 2006). Diese reichen von lokalen Ereignissen im Mund-/Rachenraum (z.B. oralen Infektionen wie Candidiasis) bis zur Mangelernährung.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Mundtrockenheit neben der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten eine relevante Nebenwirkung darstellt, da sie die primäre Ursache von geringer Therapieadhärenz und vorzeitiger Beendigung einer medikamentösen Therapie mit Anticholinergika ist. Medikamente, die diese Nebenwirkung nicht induzieren, weisen somit einen für die therapeutische Praxis bedeutsamen Zusatznutzen auf.</p>	
<p>5) Zusammenfassung</p> <p>Für den Endpunkt Mundtrockenheit konnte ein Zusatznutzen des β_3-Agonisten Mirabegron im Vergleich zum Anticholinergikum Tolterodin gezeigt werden. Tolterodin war über viele Jahre der internationale Goldstandard in der Therapie der überaktiven Blase und ist in seiner Wirksamkeit nicht einfach zu übertreffen. Die retardierte Form von Tolterodin, mit der Mirabegron in den vorliegenden Studien verglichen wurde, gilt dabei als besonders gut ver-</p>	<p>Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>träglich. Nichtsdestotrotz konnte für Mirabegron in einem patienten- und therapielevanten Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden. Da diesem keine negativen Effekte gegenüberstehen und somit eine Abwägung im eigentlichen Sinn nicht erfolgen kann, muss Mirabegron aus Sicht von Astellas ein Zusatznutzen zuerkannt werden.</p>	<p>Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
S. 43	<p>Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin</p> <table border="1" data-bbox="277 724 1155 916"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 724 719 775">Positive Effekte</th> <th data-bbox="719 724 1155 775">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 775 719 916">Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Mundtrockenheit)</td> <td data-bbox="719 775 1155 916">-</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Begründung:</u> Die als fehlend monierten Daten werden mit dieser Stellungnahme nachgereicht (siehe oben).</p>	Positive Effekte	Negative Effekte	Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Mundtrockenheit)	-	<p>Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie vorgelegt. In den nachgereichten Auswertungen fehlen eine deskriptive Darstellung der Daten, die eine Bewertung der zugrunde liegenden Verteilung erlauben und eine genaue Beschreibung der verwendeten statistischen Methoden und der zugrunde liegenden Annahmen. Weiterhin fehlen Informationen zum Anteil von fehlenden Werten in der Auswertung sowie eine Diskussion des verwendeten Ersetzungsverfahrens fehlender Werte. Aufgrund der fehlenden Angaben sind die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz auf Basis der verfügbaren Informationen nicht sinnvoll interpretierbar. Hinsichtlich dieser Endpunkte ist eine mit Tolterodin vergleichbar gute Wirksamkeit von Mirabegron nicht mit hinreichender Sicherheit belegt.</p>
Positive Effekte	Negative Effekte					
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Mundtrockenheit)	-					

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
S. 43	<p>Tabelle 17: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="277 611 1160 1121"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 611 568 762">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="575 611 866 762">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th data-bbox="873 611 1160 762">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 767 568 1121">Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.</td> <td data-bbox="575 767 866 1121">Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid</td> <td data-bbox="873 767 1160 1121">Beleg für geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1126 1160 1370">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf retardierte Formulierungen von Tolterodin beschränkt.</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.	Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid	Beleg für geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt	
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens						
Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.	Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid	Beleg für geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt						

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p><u>Begründung:</u> Obwohl sich im Endpunkt Mundtrockenheit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber Tolterodin gezeigt hatte, beansprucht Astellas bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen nur die Ausprägung ‚gering‘, um möglichen unterschiedlichen Gewichtungen der Relevanz der Mundtrockenheit in der Behandlung der überaktiven Blase Rechnung zu tragen.</p>	

Anlagenverzeichnis:

Anlage 1: [zu Punkt 3)] Auswertung der Gesamtpopulation der Studien (044, 046, 048, 049, 090) für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz.

Literaturverzeichnis

1. Abrams P, Malone-Lee J, Jacquetin B, Wyndaele JJ, Tammela T, Jonas U & Wein A 2001. Twelve-month treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine. *Drugs Aging*, 18, 551-60.
2. Basra RK, Wagg A, Chapple C, Cardozo L, Castro-Diaz D, Pons ME, Kirby M, Milsom I, Vierhout M, Van Kerrebroeck P & Kelleher C 2008. A review of adherence to drug therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int*, 102, 774-9.
3. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie. 2009. S2-Leitlinie: Harninkontinenz. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/084-001_S2_Harninkontinenz_2009_abgelaufen.pdf.
4. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, Das AK, Foster HE, Miles Scarpero H, Tessier CD & Vasavada SP. 2014. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. Available: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder.pdf>.
5. Gupta A, Epstein JB & Sroussi H 2006. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc*, 72, 841-6.
6. Herschorn S, Stothers L, Carlson K, Egerdie B, Gajewski JB, Pommerville P, Schulz J, Radomski S, Drutz H, Barkin J & Paradiso-Hardy F 2010. Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial. *J Urol*, 183, 1892-8.
7. Krhut J, Gartner M, Petzel M, Sykora R, Nemeč D, Tvrdik J & Skoupa J 2014. Persistence with first line anticholinergic medication in treatment-naive overactive bladder patients. *Scand J Urol*, 48, 79-83.
8. Lucas MG, Bedretidnova D, Bosch JLHR, Burkhard F, Cruz F, Nambiar AK, Nilsson CG, de Ridder DJMK, Tubaro A & Pickard RS. 2014. European Association of Urology (EAU) guidelines on urinary incontinence. Available: http://www.uroweb.org/gls/pdf/20%20Urinary%20Incontinence_LR.pdf.
9. Rai BP, Cody JD, Alhasso A & Stewart L 2012. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD003193.

5.2 Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion AGUB e.V. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	19-09-2014
Stellungnahme zu	Mirabegron- 2014-06-01-D-110
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion AGUB e.V. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Die Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion AGUB e.V. ist eine selbstständige Untergliederung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Die AGUB hat zur Zeit 994 Mitglieder, die sich klinisch und wissenschaftlich mit der Urogynäkologie befassen. Die AGUB organisiert Fort- und Weiterbildung für Gynäkologinnen und Gynäkologen im Bereich der Urogynäkologie, sie initiiert Studien und fördert die wissenschaftlichen Aktivitäten ihrer Mitglieder.

Die überaktive Blase ist eine weit verbreitete Erkrankung, die für die betroffenen Patientinnen mit einem erheblichen Verlust der Lebensqualität einher geht. Die bislang für die Behandlung der überaktiven Blasen zugelassenen Medikamente stammen alle aus der Gruppe der Anticholinergika und haben alle dementsprechend die typischen anticholinergen Nebenwirkungen, vor allem Mundtrockenheit und Obstipationen. Diese Nebenwirkungen werden von den Patientinnen häufig als sehr beeinträchtigend empfunden und führen dementsprechend nicht selten zum Therapieabbruch, obwohl die Symptome der überaktiven Blase gebessert wurden.

Mirabegron ist das erste Medikament zur Behandlung der überaktiven Blase, das nicht aus der Gruppe der Anticholinergika stammt. Mirabegron kann first-line damit bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen Kontraindikationen für den Einsatz von Anticholinergika bestehen, das sind z.B. solche, die aufgrund anderer Medikamente bereits eine anticholinerge Belastung haben, ein häufiger Fall bei den typischerweise älteren OAB-Patientinnen. Andere Kontraindikationen können z.B. chronische Obstipation sein, bereits bestehende kognitive Einschränkungen oder ein Engwinkelglaukom. Mirabegron kann second-line eingesetzt werden bei Patientinnen, die z.B. aufgrund unzureichender Wirksamkeit oder nicht akzeptabler Nebenwirkungen Anticholinergika nicht nehmen können oder wollen.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen sind die Nebenwirkungen von Mirabegron gering, das betrifft vor allem auch die Mundtrockenheit und auch die Obstipation. Bislang wurde Mirabegron im klinischen Alltag vor allem bei Patientinnen eingesetzt, die nicht auf Anticholinergika angesprochen haben oder die Therapie mit Anticholinergika abgebrochen haben. Für diese Patientinnen steht bislang nur die Therapie mit Botulinumtoxin zur Verfügung. Dabei handelt es sich aber um eine invasive und kostenintensive Verfahren, das nach 6-9 Monaten wiederholt werden muss und bei ca. 5 % der Patientinnen zu einer passageren Blasenentleerungsstörung führt, die dann den intermittierenden Selbstkatherismus erfordert.

Patientinnen mit Restharnbildung können bislang weder mit Anticholinergika noch mit ~~Botulinumtoxin~~ Botulinumtoxin behandelt werden, weil beide Therapien die Restharnbildung verschlimmern. Unter Mirabegron kommt es nach unserer bisherigen klinischen Erfahrung nicht zu einer Erhöhung der Restharnbildung, in manchen Fällen geht er Restharn sogar auch zurück.

Das IQWiG stellt in seiner Stellungnahme ja auch dar, dass es bei der Behandlung mit Mirabegron einen positiven Effekt im Hinblick auf die Nebenwirkungen gibt. Das hat sich in unserer klinischen Erfahrung bisher bestätigt.

In der Zusammenschau schließt Mirabegron eine therapeutische Lücke bei der Behandlung der überaktiven Blase für Patientinnen mit z.B.:

- Restharnbildung
- Obstipation
- Engwinkelglaukom
- Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Anticholinergika

Für diese Patientinnen haben wir bislang keine medikamentösen Therapiealternativen. Die bisherigen Erfahrungen mit Mirabegron bei diesen Patientinnen sind sehr vielversprechend. Mirabegron ist im klinischen Einsatz im Hinblick auf spezifische Nebenwirkungen den Anticholinergika überlegen und schließt eine therapeutische Lücke.

Aus unserer Sicht als in der Versorgung tätige Ärzte besteht ein klarer Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Anticholinergika aus den dargelegten Gründen.

Deshalb haben wir ein großes Interesse - im Sinne unserer Patientinnen - dass Mirabegron auch in Zukunft für die Behandlung der Überaktiven Blase zur Verfügung steht. Wir möchten deshalb den Gemeinsamen Bundesausschluss bitten, dementsprechend zu entscheiden.

Für die AGUB:

Prof. Dr. Ursula Peschers, wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Christl Reisenauer, 1. Vorsitzende

PD Dr. Gert Naumann, 2. Vorsitzender

Prof. Ralf Tunn, wissenschaftlicher Beirat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AGUB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion AGUB e.V. ist eine selbstständige Untergliederung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Die AGUB hat zur Zeit 994 Mitglieder, die sich klinisch und wissenschaftlich mit der Urogynäkologie befassen. Die AGUB organisiert Fort- und Weiterbildung für Gynäkologinnen und Gynäkologen im Bereich der Urogynäkologie, sie initiiert Studien und fördert die wissenschaftlichen Aktivitäten ihrer Mitglieder.</p> <p>Die überaktive Blase ist eine weit verbreitete Erkrankung, die für die betroffenen Patientinnen mit einem erheblichen Verlust der Lebensqualität einher geht. Die bislang für die Behandlung der überaktiven Blasen zugelassenen Medikamente stammen alle aus der Gruppe der Anti-cholinergika und haben alle dementsprechend die typischen anticholinergen Nebenwirkungen, vor allem Mundtrockenheit und Obstipationen. Diese Nebenwirkungen werden von den Patientinnen häufig als sehr beeinträchtigend empfunden und führen dementsprechend nicht selten zum Therapieabbruch, obwohl die Symptome der überaktiven Blase gebessert wurden.</p> <p>Mirabegron ist das erste Medikament zur Behandlung der überaktiven Blase, das nicht aus der Gruppe der Anticholinergika stammt. Mirabegron kann first-line damit bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen Kontraindikationen für den Einsatz von Anticholinergika bestehen, das sind z.B. solche, die aufgrund anderer Medikamente bereits eine anticholinerge Belastung haben, ein häufiger Fall bei den typischerweise</p>	<p>Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AGUB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>älteren OAB-Patientinnen. Andere Kontraindikationen können z.B. chronische Obstipation sein, bereits bestehende kognitive Einschränkungen oder ein Engwinkelglaukom. Mirabegron kann second-line eingesetzt werden bei Patientinnen, die z.B. aufgrund unzureichender Wirksamkeit oder nicht akzeptabler Nebenwirkungen Anticholinergika nicht nehmen können oder wollen.</p> <p>Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen sind die Nebenwirkungen von Mirabegron gering, das betrifft vor allem auch die Mundtrockenheit und auch die Obstipation. Bislang wurde Mirabegron im klinischen Alltag vor allem bei Patientinnen eingesetzt, die nicht auf Anticholinergika angesprochen haben oder die Therapie mit Anticholinergika abgebrochen haben. Für diese Patientinnen steht bislang nur die Therapie mit Botulinumtoxin zur Verfügung. Dabei handelt es sich aber um ein invasives und kostenintensives Verfahren, das nach 6-9 Monaten wiederholt werden muss und bei ca. 5 % der Patientinnen zu einer passageren Blasenentleerungsstörung führt, die dann den intermittierenden Selbstkatherismus erfordert.</p> <p>Patientinnen mit Restharnbildung können bislang weder mit Anticholinergika noch mit nicht Botulinumtoxin behandelt werden, weil beide Therapien die Restharnbildung verschlimmern. Unter Mirabegron kommt es nach unserer bisherigen klinischen Erfahrung nicht zu einer Erhöhung der Restharnbildung, in manchen Fällen geht der Restharn sogar auch zurück.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Stellungnahme ja auch dar, dass es bei der Behandlung mit Mirabegron einen positi-</p>	

Stellungnehmer: AGUB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ven Effekt im Hinblick auf die Nebenwirkungen gibt. Das hat sich in un-serer klinischen Erfahrung bisher bestätigt.</p> <p>In der Zusammenschau schließt Mirabegron eine therapeutische Lücke bei der Behandlung der überaktiven Blase für Patientinnen mit z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Restharnbildung<input type="checkbox"/> Obstipation<input type="checkbox"/> Engwinkelglaukom<input type="checkbox"/> Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Anticholinergika <p>Für diese Patientinnen haben wir bislang keine medikamentösen Therapiealternativen. Die bisherigen Erfahrungen mit Mirabegron bei diesen Patientinnen sind sehr vielversprechend. Mirabegron ist im klinischen Einsatz im Hinblick auf spezifische Nebenwirkungen den Anticholinergika überlegen und schließt eine therapeutische Lücke.</p> <p>Aus unserer Sicht als in der Versorgung tätige Ärzte besteht ein klarer Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Anticholinergika aus den dargelegten Gründen.</p> <p>Deshalb haben wir ein großes Interesse - im Sinne unserer Patientinnen - dass Mirabegron auch in Zukunft für die Behandlung der Überaktiven Blase zur Verfügung steht. Wir möchten deshalb den Gemeinsamen Bundesausschluss bitten, dementsprechend zu entscheiden.</p>	

5.3 Stellungnahme: Dr. Angermund

Datum	<< 15.09.2014
Stellungnahme zu	<<Mirabegron/Betmiga >>
Stellungnahme von	<p><< <i>Dr.med. Almuth Angermund,</i></p> <p><i>Urologin mit Schwerpunkt Neurourologie sowie Diagnostik und Therapie von Funktionsstörungen der Blase und des Beckenbodens</i></p> <p><i>Ärztliche Leitung des Beckenboden Zentrum München: durch die Deutsche Kontinenzgesellschaft zertifiziertes interdisziplinäres Kontinenz-und Beckenbodenzentrum</i></p> <p><i>u.a. Mitglied des Neuro-urologischen Arbeitskreises der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP)</i></p> <p><i>Mitglied der Deutschen Kontinenzgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der International Continence Society (ICS) >></i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Almuth Angermund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme erfolgt auf der Basis meiner jahrzehntelangen klinischen Erfahrung mit der oft sehr schwer zu therapierenden „anspruchsvollen“ Patientengruppe mit der Diagnose: Dranginkontinenz (N39.42) und Überaktive Blase (OAB=Overactive Bladder) (N32.8).</p> <p>Diese Patienten suchen oft jahrelang hochfrequent die Sprechstunde (multipler Ärzte) auf zum einen wegen unzureichendem Therapieerfolg, zum anderen wegen der Limitierung der konservativen, oralen Medikation.</p> <p>Im Beckenboden Zentrum München werden im Jahr durchschnittlich 4000 Patientinnen und Patienten (in Folgenden Pat.) behandelt; ca 25% davon mit obigen Diagnosen.</p> <p>In der Zeit ab 1.6.2014 wurden über 70 Pat. mit Mirabegron behandelt:</p>	
<p>Meine First-Line- Therapieindikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische <u>Kontraindikation</u> gegen anticholinerge Medikation • Vorbestehende <u>große anticholinerge Last</u> bei Multimedikation gerade bei zunehmend älteren und noch aktiv am sozialen Leben teilnehmenden Pat. Diese Pat. sind in großem Maße informiert, differenziert und legen Wert auf eine hohe Lebensqualität. • Vorbestehende <u>Schleimhaut-und Mundtrockenheit</u> entwe- 	<p>Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge</p>

Stellungnehmer: Dr. Almuth Angermund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der durch Begleitmedikation, Altersveränderungen oder sonstige „Sicca“-Probleme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbestehender <u>Restharn</u> (unvollständige Blasenentleerung): Mirabegron hat keine Wirkung auf die Entleerungsphase der Blase!! • Vorbestehende <u>kognitive Einschränkung</u> und/oder V.a. Störung der Permeabilität der Blut/Hirn-Schranke (z.B. bei neurologischen Komorbiditäten wie z.B. M. Parkinson) • <u>Obstipation</u>: die meisten Anticholinergika haben eine höhere Obstipationsneigung als Tolterodin zur Folge. Im Beckenbodenzentrum besteht eine sehr hohe Koinzidenz von OAB Symptomen und Darm/Obstipationsproblematik. Bei diesen Pat. besteht die Indikation zur operativen Therapie (Sakrale Neuromodulation) wegen der Doppelproblematik. Die Medikation mit Mirabegron erfolgte vorgeschoben bis zum OP-Termin oder alternativ zur OP bei Ablehnung durch den Pat. 	<p>Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
<p>Second-Line- Therapieindikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Unzureichender Therapieerfolg</u> der oralen anticholinergen Medikation in den zulässigen Dosierungen bzw die Unmöglichkeit der Dosissteigerung a.G. nicht akzeptabler Nebenwirkungen. • <u>Intermediäre Therapieoption</u> zwischen oraler anticholinergischer Medikation und invasiven Methoden, z.B. Botulinumtoxininjektionen in die Blase, Sakrale Neuromodulation, be- 	<p>Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Dr. Almuth Angermund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ckenbodenrekonstruktive operative Eingriffe: schließt eine bisher limitierende Therapielücke!!</p>	
<p><u>Meine bisherigen klinischen Erfahrungen:</u> Die Resonanz der Pat. ist durchweg positiv, d.h. gleiche oder bessere Wirksamkeit bzgl der Symptomatik wie anticholinerg-er Therapieansatz mit weit besserer Verträglichkeit!</p>	
<p><u>Folgen:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Viele Pat. haben ihre <u>Kontroll-Sprechstundentermine</u> zur Erfassung des Therapieerfolges <u>abgesagt</u> und wünschten nur eine weitere Rezeptierung wegen Zufriedenheit mit dem Therapieerfolg.2. Einige Pat., die die Medikation zur Überbrückung bis zum Op-Termin erhalten haben, <u>sagten die OP ab</u> (sowohl Botulinumtoxin als auch Sakrale Neuromodulation)3. Tendenziell haben wir die Beobachtung gemacht, daß die <u>Restharmengen</u>, die unter anticholinerg-er Medikation <u>zugenommen</u> hatten, dadurch zu rezidivierenden vermehrten Harnwegsinfektionen mit zunehmend multiresistenten Keimen geführt haben <u>abgenommen</u> haben! Dadurch geringere Notwendigkeit der Antibiotikabehandlung und <u>Vermeidung weiterer Resistenzentwicklung</u>. In manchen Fällen war gar kein Restharn mehr nachweisbar. <u>Restharn und Harnwegsinfekte sind häufig auch der Grund für (neu) auftretende OAB-Symptomatik unter anticholiner-</u>	<p>Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Dr. Almuth Angermund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>ger Medikation, also „Therapieversagen“.</u></p> <p>4. Zudem konnte mehrfach der aseptische intermittierende <u>Selbstkatheterismus eingestellt</u> werden .</p> <p>5. Es konnten auch <u>positive urodynamische Veränderungen</u> unter der Therapie mit Mirabegron dokumentiert werden. (In der Blasendruckmessung günstige, ausgewogene Blasesituation zum langfristigen <u>Schutz der oberen und unteren Harnwege</u>)</p>	
<p><u>Mein Fazit aus 1. – 5.:</u></p> <p><u>Neben der Steigerung der Lebensqualität der Pat. handelt es sich hier um nicht unbedeutende Kostenersparnisse sowohl für Pat. als auch für das Gesundheitssystem.</u></p> <p><u>Es handelt sich meines Erachtens um eine eindeutige konservative, orale Therapiealternative und –ergänzung, u.a. bei Vorbehalten der Pat. gegenüber invasiven, operativen Methoden.</u></p> <p><u>In kurzer Zeit hat sich ein nicht mehr wegzudenkender Benefit für die Pat. und die Kostensituation im Gesundheitssystem ergeben bei bisher nicht vorhandenen negativen Erfahrungen.</u></p>	
<p><u>Abschließend allgemeine Stellungnahmen zu</u></p>	<p>Zielpopulation: ca. 7 422 000 Patienten</p>

Stellungnehmer: Dr. Almuth Angermund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Der Bemängelung der Inkontinenten Patientengruppe als Baseline (S.22, 30, 43, 58) und der Aussage, daß</p> <p>2. die Patientenpopulation mit OAB Symptomen zahlenmäßig überschätzt werde</p> <p><u>ad 1.:</u> <u>es ist in medizinischen Studien zu dieser Symptomatik allgemein üblich, daß als Baseline inkontinente Pat. genommen werden, da ja sonst eine Überprüfung der der Änderung gar nicht möglich ist.</u></p> <p><u>Ad 2.: auf welcher Grundlage wird behauptet, daß die Zahl der OAB Pat. überschätzt werde?</u></p> <p>Die klinisch-praktische Erfahrung zeigt deutlich, daß gerade diese Symptomatik häufig nicht korrekt erfaßt wird, v.a. wegen Schwierigkeiten von Nicht-Fachärzten und Pat. die verschiedenen Inkontinenzformen korrekt zu unterscheiden. Hinzu kommt auf diesem Gebiet eine noch bestehende schamhafte Informationszurückhaltung, sowie die zeitliche Limitierung in der Anamneseerhebung.</p> <p>Ich denke, es handelt sich um eine massive Unterschätzung dieses Problems, zumal auch nur ein Bruchteil der Betroffenen einen Arzt konsultieren.</p>	<p>Bei den Angaben der Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Abschätzung ist allerdings mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet. Wahrscheinlich liegt eine Überschätzung vor: Aus der Literatur lassen sich keine Aussagen zur Behandlungsbedürftigkeit der Symptome der ÜAB ableiten¹ und es gibt Hinweise, dass nur ein geringer Teil der Patienten mit ÜAB medikamentös behandelt werden².</p> <p>1 Irwin DE 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.</p> <p>2 Milsom I et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87(9): 760-766.</p>
<p><u>In der Hoffnung, daß meine Beiträge, die sich ja v.a. auf meine klinische und praktische Erfahrung stützen, helfen, die Frage einer Kosten-Nutzen Abwägung zum Positiven für die Pat. und die behandelnden Ärzte zu wenden.</u></p> <p><u>Ich möchte noch mal betonen, daß ich auf dieses Medika-</u></p>	<p>Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Dr. Almuth Angermund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>ment in meiner täglichen Praxis nicht mehr verzichten möchte und kann.</u></p> <p><u>Aus diesem Grund auch mein persönliches Engagement für Mirabegron (Betmiga).</u></p> <p><u>Ich werde/ wurde weder (finanziell) unterstützt bzw aufgefordert diese Stellungnahme zu formulieren.</u></p> <p><u>Mit freundlichen Grüßen</u></p> <p><u>Dr. Almuth Angermund</u></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme: Dr. Bschleipfer

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Th. Bschiepfer, F.E.B.U.
Chefarzt der Klinik für Urologie, Andrologie und Kinderurologie
Klinikum Weiden • Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstr. 16
92637 Weiden



PD Dr. Dr. Th. Bschiepfer
Klinikum Weiden - Söllnerstr. 16 - 92637 Weiden i.d.OPf

An den
Gemeinsamen Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Weiden, den 17.09.2014

Stellungnahme

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

seit 01.09.2014 liegt die Bewertung zum Zusatznutzen von Mirabegron (Betmiga®) vor. Hierzu möchte ich Stellung nehmen.

Mirabegron wurde mit einem Antimuskarinikum (Tolterodin 4 mg retard) verglichen. Es wird beschrieben, dass bezüglich der Endpunkte mittlere Harnfrequenz pro 24 Stunden, mittlere Anzahl der Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden, mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, mittlere Anzahl Imperativer Harndrang-Episoden pro 24 Stunden und mittlere nächtliche Harnfrequenz pro 24 Stunden kein oder ein nur geringer Zusatznutzen gezeigt werden konnte.

Ich denke jedoch nicht, dass es Ziel dieses Medikaments ist, besser zu sein als eine antimuskarinische Referenzsubstanz. Der Zusatznutzen von Mirabegron liegt vielmehr darin, einen komplett anderen Wirkungsansatz zu verfolgen. Es wird nicht der Parasympathikus sondern der Sympathikus angesprochen, wobei ähnliche Effekte erzeugt werden können wie unterantimuskarinischer Therapie. Wir wissen aus zahlreichen Studien, dass die antimuskarinische Therapie von ca. 50% der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate abgebrochen wird (EAU Leitlinie). Dies beruht wesentlich auf einer Ineffektivität von Antimuskarinika und deren Nebenwirkungen. Gerade im Falle der Ineffektivität von Antimuskarinika scheint es sinnvoll zu sein, eine weitere medikamentöse Therapieoption zur Verfügung zu haben, welche einen komplett anderen Schenkel des autonomen Nervensystems anspricht. Hierdurch lassen sich möglicherweise invasivere Verfahren vermeiden.

Wie oben dargestellt, werden Antimuskarinika von vielen Patienten auch aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht fortgeführt. Die wichtigste Nebenwirkung ist hierbei die Mundtrockenheit, welche die Patienten in stärkstem Maße belästigt. Diese Nebenwirkung ist ausschließlich einer Wirkung am Parasympathikus, im speziellen einer Blockade der muskarinischen Rezeptoren M3, geschuldet. Diese Nebenwirkung kann durch eine Einflussnahme auf den Sympathikus definitiv vermieden werden. Es liegt daher nahe, dass Mirabegron deutlich länger von Patienten eingenommen wird, als Antimuskarinika, da bei Mirabegron diese Nebenwirkung nicht auftritt. Ein „Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Mirabegron“ wird in Ihrem Dossier zur Nutzenbewertung auch attestiert.

In Ihrem Dossier zur Nutzenbewertung wird ferner für zahlreiche andere Parameter wie Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit kein Zusatznutzenbeleg beschrieben. Wichtig wäre hier vielmehr anzumerken, dass Mirabegron einer antimuskarinschen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist. Der Vorteil von Mirabegron liegt vielmehr darin, bei komplett differentem Wirkansatz einen vergleichbar guten Einfluss auf die Lebensqualität zu haben und dabei im Vergleich zu Antimuskarinika äquivalent sicher und verträglich zu sein. In der funktionellen Urologie haben wir lange Zeit auf einen alternativen Therapieansatz im Vergleich zu Antimuskarinika gewartet. Nur durch die Existenz eines „anderen“ Medikaments bei überaktiver Blase ist es dem Therapeuten möglich, nach frustrierender Erstlinientherapie einen Therapiewechsel durchführen zu können oder, was bislang noch nicht diskutiert wurde, ggf. bei unzureichendem Effekt in Kombination arbeiten zu können. Mirabegron daher ausschließlich über einen Zusatznutzen gegenüber einem antimuskarinschen Referenzprodukt zu werten, wird der Therapie der OAB und im speziellen diesem Medikament nicht gerecht. Nach langer Zeit haben wir nun in der funktionellen Urologie eine Therapiealternative zur Behandlung der OAB, weshalb diese durch die vorliegende und für meine Begriffe zu kurz gesehene Nutzenbewertung nicht wieder aus dem Repertoire genommen werden darf.

Mit besten Grüßen



Priv.-Doz. Dr. med./Dr. phil. Th. Bschiepfer
Chefarzt der Klinik für Urologie, Andrologie und Kinderurologie
Klinikum Weiden / Kliniken Nordoberpfalz AG

Ergebnis nach Prüfung (G-BA)

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmä-

ßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

5.5 Stellungnahme: Prof. Dr. Hampel

Datum	<< 17.09.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Mirabegron – 2014-06-01-D-110>>
Stellungnahme von	<< <i>Prof. Dr. Christian Hampel</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Hampel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Blasenüberaktivität (OAB) stellt ein gesellschaftspolitisches, aber insbesondere gesundheitsökonomisches Problem zunehmender Brisanz in Deutschland dar, da die Prävalenz der Blasenüberaktivität mit dem Alter kontinuierlich ansteigt und die demographische Entwicklung eine weitere Überalterung unserer Gesellschaft mit einer stetig steigenden Zahl therapiebedürftiger OAB-Patienten prognostiziert[1].</p> <p>Der Therapiebedarf ergibt sich offenkundig bei im Arbeitsprozess befindlichen Patienten aus der Einschränkung der Arbeitsfähigkeit mit konsekutiven Produktivitätsausfällen und Krankenständen. Aber auch nicht mehr arbeitende Patienten belasten das Gesundheitssystem im Fall ausbleibender Therapie über den Hilfsmittelbedarf (in diesem Fall Vorlagen bzw. Windeln) und die nachweislich mit einer erhöhten Sturz- und Frakturgefahr assoziierten Nykturie (gehäuftes nächtliches Wasserlassen)[2].</p> <p>Viele dieser Patienten (nach 1 Jahr > 80%) brechen die gegenwärtig verfügbare Antimuskarinika-Therapie ab, teils aufgrund mangelnder Effektivität, teils aufgrund von Unverträglichkeiten, teils aufgrund unrealistischer Erwartungshaltungen. Da sämtliche derzeit zugelassenen OAB-Medikamente ein anticholinerges Wirkprinzip aufweisen, ist durch eine Kombination verschiedener Anticholinergika keine Effektivitätsverbesserung, wohl aber eine Potenzierung der Nebenwirkungen zu erwarten.</p>	<p>Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Hampel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mirabegron wirkt als einziges OAB-Medikament über eine Stimulation von Beta-3-Rezeptoren am Blasenmuskel relaxierend. Dieses Alleinstellungsmerkmal prädestiniert Mirabegron zum Therapeutikum der ersten Wahl bei Patienten mit Unverträglichkeiten gegenüber Anticholinergika oder Kontraindikationen (unkontrolliertes Engwinkelglaukom, Myasthenia Gravis, cholinerg therapeutierter M.Parkinson).</p> <p>Bei den Patienten mit unzureichender Wirksamkeit von Antimuskarinika kann bei einer Kombinationstherapie mit Mirabegron eine synergistische Effektivitätssteigerung ohne Potenzierung der Nebenwirkungen angenommen werden, da verschiedene Therapieansätze verfolgt werden.</p>	
<p>Gerade ältere Menschen mit einer hohen OAB-Prävalenz unterliegen in Deutschland einer zunehmenden Polypharmazie, d.h. sie nehmen viele Medikamente ein, welche mit anderer Indikation als der OAB von anderen Ärzten als Urologen verordnet wurden, aber über eine anticholinerge Partialwirkung verfügen. Diese anticholinerge „Vorlast“ eines OAB-Patienten kann kumulieren und bei Hinzunahme eines urologischerseits verordneten Anticholinergikums zu zentralnervösen Nebenwirkungen (kognitive Einschränkungen, Verwirrheitszuständen) führen, welche den Unterschied zwischen häuslicher Selbstversorgung und kostenintensiver Heimunterbringung ausmachen können[3].</p> <p>In einer solchen Situation wird der Urologe in Kenntnis der Medikamentenanamnese des Patienten Vorsicht walten lassen und von einer anticholinergen Therapie Abstand nehmen. Gäbe es in</p>	<p>Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Hampel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem solchen Fall keine Therapiealternative wie das Mirabegron, welches nicht über eine Muskarinrezeptorblockade wirkt und daher ungeachtet der anticholinergen Vorlast des Patienten verordnet werden kann, bliebe ein solcher Patient untherapiert.</p>	
<p>Meine ersten persönlichen Erfahrungen mit der Verordnung von Mirabegron seit der Zulassung am 01.06.2014 bestätigen die Erkenntnisse der Zulassungsstudien von gleicher Wirksamkeit im Vergleich zu Antimuskarinika (Tolterodin) bei wesentlich besserer Verträglichkeit.</p> <p>Darüber hinaus habe ich das Medikament bei Patienten mit frustranen Anticholinergika-Therapieversuchen oder Anticholinergika-Kontraindikationen (Myasthenia gravis) erfolgreich einsetzen können.</p> <p>Der Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zu Zeit verfügbaren Medikation liegt für mich eindeutig in der besseren Verträglichkeit, der dadurch erzielten besseren Therapietreue des Patienten, der aussichtsreichen Kombinierbarkeit mit Antimuskarinika im Fall unzureichender Wirksamkeit und der wirksamen Therapiealternative bei Patienten mit hoher anticholinergischer Vorlast oder Antimuskarinika-Kontraindikationen.</p>	<p>Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Hampel

Seite 22, Zeile 1-24	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Zwar ist es grundsätzlich richtig, dass ein kontinenter OAB-Patient im Studienverlauf inkontinent werden könnte. Abgesehen von der nur geringen Wahrscheinlichkeit dieses Ereignisses im begrenzten Studienzeitraum ist aber weder ein Zusammenhang zwischen de novo –Inkontinenz und Studienmedikation herstellbar, noch ist die Art der Inkontinenz (Belastungsinkontinenz oder Dranginkontinenz) im Rahmen der Studie identifizierbar.</p> <p>Da die Dranginkontinenz keine eigene Symptomentität darstellt, sondern lediglich als schwerste Ausprägungsform der Drangsymptomatik zu gelten hat (der imperative Harndrang führt zur unwillkürlichen Blasenentleerung vor dem Erreichen der Toilette), kann z.B. eine akute Mobilitätseinschränkung eine „trockene“ Blasenüberaktivität in eine „nasse“ überführen, ohne dass sich an der Symptom schwere des imperativen Harndrangs etwas geändert hat. Infolgedessen ist eine korrekte Interpretation einer im Studienverlauf neu aufgetretenen Inkontinenz auch wegen der fehlenden Differentialdiagnostik und der nicht registrierten Begleitumstände praktisch unmöglich und ist daher für die Gesamtbewertung des Präparates ohne zusätzlichen Nutzen.</p> <p>Offenbar sind sich in diesem Punkt forschende Pharmaindustrie</p>	<p>Die Belastung der Patienten durch Symptome der überaktiven Blase wurde mit den Fragebögen Perception of Bladder Condition (PPBC) und Overactive Bladder Questionnaire (OABq) erhoben. In beiden Instrumenten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Häufigkeiten der Ereignisse Miktionen, imperativer Harndrang und nächtliche Miktionen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zu den Endpunkten Häufigkeit von Inkontinenz- und Dranginkontinenz-Episoden lagen im vom pU vorgelegten Dossier nur Daten für die Studienteilpopulation der Patienten vor, die bereits zu Studienbeginn an Inkontinenz litten. Da es möglich ist, dass im Verlauf der Studie auch bei den Patienten Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz-Symptomatik auftritt, die zu Studienbeginn noch keine entsprechenden Symptome aufwies, sind die Daten der Gesamtpopulation für eine Beurteilung erforderlich. Da diese fehlen, können die Ergebnisse für die Teilpopulation nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Hampel

Seite 22, Zeile 1-24	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Regulierungsbehörden einig, denn bislang ist eine Betrachtung des Gesamtkollektivs einer OAB-Studie bei der Untersuchung der Inkontinenzbeeinflussung noch nie erfolgt[4-5], es sei denn, die Drang-inkontinenz war Einschlußkriterium[6].</p> <p>Obwohl also die Darstellung des Gesamtkollektivs bei der Wirksamkeitsprüfung der Inkontinenzepisodenfrequenz-Senkung absolut unüblich ist und wegen der obengenannten Gründe auch keinen wirklichen Interpretationsvorteil bietet, lassen sich die Daten sicherlich beschaffen. Gleichwohl gebieten die ungenaue Differenzierung der verschiedenen möglichen Formen einer de novo Inkontinenz und der durch unkontrollierte Confounder (z.B. akute Mobilitätseinschränkungen, Erkältung mit Husten, Blaseninfekt) unmöglich herzustellende Kausalzusammenhang zwischen de novo Inkontinenz und Studienmedikation äußerste Zurückhaltung bei der Interpretation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Verzicht auf die Vorlage der Kontinenzdaten des Gesamtkollektivs oder zumindest Revision der Auffassung, ohne diese Daten sei keine Aussage möglich (bei sämtlichen früheren Zulassungsstudien wurden bezüglich der Inkontinenzbeeinflussung nur die Subpopulationen der inkontinenten OAB-Patienten präsentiert, ohne dass die Regulierungsbehörden bislang entscheidungs- bzw. bewertungsunfähig gewesen wären).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Irwin, D.E., 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): p. 1306-14; discussion 1314-5.
2. Galizia, G., et al., *Association between nocturia and falls-related long-term mortality risk in the elderly*. J Am Med Dir Assoc, 2012. 13(7): p. 640-4.
3. Kay, G., et al., *Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects*. Eur Urol, 2006. 50(2): p. 317-26.
4. Cardozo, L., et al., *Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder*. J Urol, 2004. 172(5 Pt 1): p. 1919-24.
5. Chapple, C., et al., *Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder*. Eur Urol, 2007. 52(4): p. 1204-12.
6. Haab, F., L. Stewart, and P. Dwyer, *Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder*. Eur Urol, 2004. 45(4): p. 420-9; discussion 429.

5.6 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 18. September 2014 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Mirabegron/Betmiga®</i> >> Vorgangsnummer 2014-06-01-D-110
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Die durch den PU gewählte zVT mit dem Wirkstoff Tolterodin entspricht nicht den aktuellen Therapiegewohnheiten der bundesdeutschen Ärzteschaft bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit überaktiver Blase. Bei Weitem häufiger werden in dieser Indikation Präparate mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid eingesetzt. [Quelle: Nationaler Pharma-Index, Insight Health] - Der PU äußert in den Modulen 1 und 3A: <i>„Wie der G-BA in seiner Begründung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beratungsgespräch dargelegt hat, gibt es keine eindeutigen Hinweise darauf, dass einer der sieben im Indikationsgebiet der ÜAB zugelassenen Wirkstoffe deutlich den anderen überlegen ist (G-BA, 2013a).“</i> <p>Mögliche Nebenwirkungen der Therapie der ÜAB mit Anticholinergika betreffen, bei Verwendung von Wirkstoffen, die die Blut/Hirnschranke durchdringen können, auch das zentrale Nervensystem. Dies gilt für Tolterodin, in deutlich geringerem Maß jedoch für Trospiumchlorid [1, 2, 3, 4]. Deshalb ist eine Gleichwertigkeit der Wirkstoffe zumindest in Bezug auf diese Nebenwirkungen aus unserer Sicht nicht gegeben.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Die wissenschaftliche Evidenz ergab keine Hinweise auf eine eindeutige therapeutische Überlegenheit eines der 8 für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Flavoxat, Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trospiumchlorid. Aus der Gruppe der Antimuskarinika kommt der Wirkstoff Oxybutynin aufgrund des in den direkt vergleichenden Studien konsistent häufigeren Auftretens der UAW Mundtrockenheit und der häufigeren Therapieabbrüche als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens 5 vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingereicht, die Studie 178-CL-049 (TAURUS) mit einer Studiendauer von 52 Wochen, sowie 4 Studien mit einer Laufzeit von jeweils 12 Wochen: 178-CL-044 (DRAGON), 178-CL-046 (SCORPIO), 178-CL-048 und 178-CL-090. In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden primär die Daten der Langzeitstudie 049 nach 12 Monaten herangezogen. Die Studie 049 war eine verblindete, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Mirabegron wurde in 2 Studienarmen jeweils zu 50 mg bzw. zu 100 mg täglich verabreicht. Für die Nutzenbewertung werden die Daten der Patienten aus dem Studienarm herangezogen, in dem zulassungskonform mit</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	50 mg Mirabegron (N = 815) täglich behandelt wurde. Die Patienten im Vergleichsarm (N = 813) erhielten Tolterodin retard 4 mg einmal täglich.
<p>Der Vergleich von Jahrestherapiekosten auf Grundlage des AVP bei Produkten zu denen Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V existieren erscheint nicht sinnvoll:</p> <p>Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten der zVT auf Basis des AVP wird drastisch durch bestehende Rabattverträge der Mehrzahl der Kostenträger mit den Herstellern Tolterodin-haltiger Präparate verzerrt. Die zwischen den Rabattvertragspartnern vereinbarten Rabatte sind vertraulich und entsprechend schwer einschätzbar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die tatsächlichen Kosten von Therapien mit dem Wirkstoff Tolterodin durch die existierenden Rabattverträge deutlich gesenkt werden. Die vom PU durchgeführten und durch das IQWiG bestätigten Berechnungen sind in dieser Beziehung also kritisch zu hinterfragen.</p>	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Ernesto Callegari, Bimal Malhotra, Peter J. Bungay, Rob Webster, Katherine S. Fenner, Sarah Kempshall, Jennifer L. LaPerle, Martin C. Michel, Gary G. Kay; Br J Clin Pharmacol / **72:2** / 235–246 / 235

[2] D. Staskin, G. Kay, C. Tannenbaum, H.B. Goldman, K. Bashi, J. Ling, M.G. Oelefein; Int J Clin Pract, August 2010, 64, 9, 1294-1300

[3] Fachinformation Trospi 30mg Tabletten (Abruf 19.9.2014)

[4] Fachinformation Tolterodin Ratiopharm 4mg Retardkapseln (Abruf 19.9.2014)

5.7 Stellungnahme: Klinik für Urogynäkologie

Datum	16.09.2014
Stellungnahme zu	Mirabegron 2014-06-01-D-110
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ralf Tunn Chefarzt / Koordinator Deutsches Beckenbodenzentrum Klinik für Urogynäkologie St. Hedwig Krankenhaus Große Hamburger Str. 5-11 10115 Berlin

Therapeutischer Nutzen für Mirabegron aus klinischer Sicht

Seit zwei Monaten wird Mirabegron im Rahmen der urogynäkologischen Spezialsprechstunde verordnet. In diese Sprechstunde kommen viele Patientinnen, die schon eine längere Leidensgeschichte hinter sich haben, aber bisher in der Regel keine adäquate Behandlung ihrer Blasenbeschwerden bekommen haben. Im Deutschen Beckenbodenzentrum behandeln wir ambulant pro Monat ca. 150 Patientinnen in der Indikation Überaktive Blase. Die Überaktive Blase betrifft Patientinnen verschiedenen Alters und in ganz unterschiedlichen Lebenssituationen; darunter sind solche, die durch die Harndrangsymptomatik Mühe haben, ihren Beruf weiter auszuüben bzw. denen das nicht mehr möglich ist. Bei einer Vielzahl unserer Patientinnen führt Harndrang mit und ohne Inkontinenz zu einem so erheblichen Leidensdruck, dass eine erfolgreiche Therapie unbedingt wünschenswert ist. Dafür kamen bisher neben anderen konservativen Maßnahmen wie z.B. Beckenbodentraining Anticholinergika in Betracht, die aber nicht immer wirken und/oder aufgrund der typischen anticholinergen Nebenwirkungen nicht vertragen werden. (Auf operative Maßnahmen soll hier nicht eingegangen werden.)

Bisher erfolgten circa 80 Mirabegron - Verordnungen. Die Verordnungen erfolgten als primäre beziehungsweise sekundäre Therapieoption.

Als primäre Therapie der Überaktiven Blase wurde das Mirabegron verordnet, wenn Kontraindikationen für die Verordnung von Anticholinergika vorlagen: diese sind eine klinisch relevante Obstipation, Mundtrockenheit bei Patientinnen mit Sprechberufen, bekannte Demenzerkrankungen, die einen Acetylcholinmangel als Ursache haben, kompensierte Harnblasenentleerungsstörungen (Restharnwerte bis 150ml). Bei Patientinnen mit Enuresis wurde Mirabegron verordnet, wenn eine Desmopressinunverträglichkeit vorgelegen hat bzw. eine Herzinsuffizienz.

Indikationen zur sekundären Therapie der Überaktiven Blase: Patientinnen die im Vorfeld Anticholinergika durch die Nebenwirkungen nicht vertragen haben bzw. die durch Anticholinergika keine Besserung der Blasensymptomatik erreicht haben. Bei therapeutischer Wirksamkeit zeigt hier das Mirabegron im Vergleich zu den Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen im klinischen Alltag, der sich in den bisherigen Studienergebnissen zu Mirabegron nur begrenzt abbildet. Das gleiche gilt letztendlich für die primäre Verordnung von Mirabegron, da bisher keine Studien durchgeführt wurden, in denen Patientinnen betreut wurden, die aufgrund von Kontraindikationen oder z.B. anticholinergem „pre-load“ durch Ko-Medikationen keine anticholinerge Therapie erhalten sollen und somit keinen therapeutischen Nutzen davontragen konnten.

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es in unserer Abteilung noch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen im Rahmen der Verordnung von Mirabegron gekommen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Mirabegron im Vergleich zu den Anticholinergika im klinischen Alltag Patientinnen zur Besserung ihrer belastenden Symptome verhilft, denen bisher konservativ, d.h. durch Einnahme eines anticholinergen Arzneimittels, nicht geholfen werden konnte. Die bisherigen Erfahrungen mit Mirabegron belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Praxis, also unter Bedingungen, in denen Patientinnen selektierter sind als in klinischen Studien.

Prof. Dr. med. Ralf Tunn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Klinik für Urogynäkologie, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapeutischer Nutzen für Mirabegron aus klinischer Sicht</p> <p>Seit zwei Monaten wird Mirabegron im Rahmen der urogynäkologischen Spezialsprechstunde verordnet. In diese Sprechstunde kommen viele Patientinnen, die schon eine längere Leidensgeschichte hinter sich haben, aber bisher in der Regel keine adäquate Behandlung ihrer Blasenbeschwerden bekommen haben. Im Deutschen Beckenbodenzentrum behandeln wir ambulant pro Monat ca. 150 Patientinnen in der Indikation Überaktive Blase. Die Überaktive Blase betrifft Patientinnen verschiedenen Alters und in ganz unterschiedlichen Lebenssituationen; darunter sind solche, die durch die Harndrangsymptomatik Mühe haben, ihren Beruf weiter auszuüben bzw. denen das nicht mehr möglich ist. Bei einer Vielzahl unserer Patientinnen führt Harndrang mit und ohne Inkontinenz zu einem so erheblichen Leidensdruck, dass eine erfolgreiche Therapie unbedingt wünschenswert ist. Dafür kamen bisher neben anderen konservativen Maßnahmen wie z.B. Beckenbodentraining Anticholinergika in Betracht, die aber nicht immer wirken und/oder aufgrund der typischen anticholinergen Nebenwirkungen nicht vertragen werden. (Auf operative Maßnahmen soll hier nicht eingegangen werden.)</p> <p>Bisher erfolgten circa 80 Mirabegron - Verordnungen. Die Verordnungen erfolgten als primäre beziehungsweise sekundäre Therapieoption. Als primäre Therapie der Überaktiven Blase wurde das Mirabegron verordnet, wenn Kontraindikationen für die Verordnung von Anticholinergika vorlagen: diese sind eine klinisch relevante Obstipation, Mundtrockenheit bei Patientinnen mit Sprechberufen, bekannte Demenzerkrankungen, die einen Acetylcholinmangel als Ursache haben, kompensier-</p>	<p>Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Klinik für Urogynäkologie, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>te Harnblasenentleerungsstörungen (Restharnwerte bis 150ml). Bei Patientinnen mit Enuresis wurde Mirabegron verordnet, wenn eine Desmopressinunverträglichkeit vorgelegen hat bzw. eine Herzinsuffizienz.</p> <p>Indikationen zur sekundären Therapie der Überaktiven Blase: Patientinnen die im Vorfeld Anticholinergika durch die Nebenwirkungen nicht vertragen haben bzw. die durch Anticholinergika keine Besserung der Blasensymptomatik erreicht haben. Bei therapeutischer Wirksamkeit zeigt hier das Mirabegron im Vergleich zu den Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen im klinischen Alltag, der sich in den bisherigen Studienergebnissen zu Mirabegron nur begrenzt abbildet. Das gleiche gilt letztendlich für die primäre Verordnung von Mirabegron, da bisher keine Studien durchgeführt wurden, in denen Patientinnen betreut wurden, die aufgrund von Kontraindikationen oder z.B. anticholinergem „pre-load“ durch Ko-Medikationen keine anticholinerge Therapie erhalten sollen und somit keinen therapeutischen Nutzen davontragen konnten.</p> <p>Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es in unserer Abteilung noch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen im Rahmen der Verordnung von Mirabegron gekommen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Mirabegron im Vergleich zu den Anticholinergika im klinischen Alltag Patientinnen zur Besserung ihrer belastenden Symptome verhilft, denen bisher konservativ, d.h. durch Einnahme eines anticholinergen Arzneimittels, nicht geholfen werden konnte. Die bisherigen Erfahrungen mit Mirabegron belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Praxis, also unter Bedingungen, in denen Patientinnen selektierter sind als in klinischen Studien.</p> <p>Prof. Dr. med. Ralf Tunn</p>	

5.8 Stellungnahme: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Datum	17.09.14
Stellungnahme zu	Mirabegron
Stellungnahme von	Prof. Dr. Klaus-Peter Jünemann, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie , Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, Haus 18, 24105 Kiel und 1. Vorsitzender Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V. , Friedrichstrasse 15, 60323 Frankfurt

Die Deutsche Kontinenz Gesellschaft, eine gemeinnützige Organisation, wurde im Jahr 1987 gegründet. Sie ist eine medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft, die interdisziplinär ausgerichtet ist und sich die Förderung von Maßnahmen zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Versorgung der Harn- und Stuhlinkontinenz zum Ziel gesetzt hat.

Die Deutsche Kontinenz Gesellschaft umfasst derzeit 3.000 Mitglieder mit ganz unterschiedlichem Hintergrund wie Ärzte, Physiotherapeuten und vor allem Patienten. Die Gesellschaft hat bereits 74 Kontinenz- und Beckenboden-Zentren in Deutschland zertifiziert und vermittelt den Kontakt zu über 1.200 zertifizierten ärztlichen Beratungsstellen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Harninkontinenz ist eine mit dem Alter zunehmende Erkrankung, die sowohl bei Männern als auch Frauen auftreten kann und aktuell eine Prävalenz von 8 bis 9 Millionen Erkrankten in Deutschland aufweist. Es handelt sich deshalb um ein großes Patientengut für dessen Versorgung eine Reihe alternativer Therapiekonzepte zur Verfügung stehen. Eine Umfrage der Deutschen Kontinenz Gesellschaft zusammen mit Women's Health Coalition, Barmer Ersatzkasse und Lilly im Jahr 2005 ergab, dass in der Gruppe der 60 bis 65-jährigen Frauen ein Drittel der Frauen inkontinent waren, ein weiteres Drittel bereits behandelt worden bzw. operiert worden war und nur ein Drittel kontinent war. Wichtig, und deshalb in diesem Zusammenhang zu nennen, war die Erkenntnis aus der Befragungsstudie (es wurden 2785 Frauen in Deutschland von Infratest befragt), dass der Weg zum Arzt immer dann gesucht wurde, wenn eine Harndrangsymptomatik vorlag (80% der befragten inkontinenten oder ehemals inkontinenten Frauen).</p> <p>Eine Reihe unterschiedlichster Studien aus der Vergangenheit haben zeigen können, dass Harninkontinenz keine Befindlichkeitsstörung, sondern eine belastende Erkrankung ist, die direkten Einfluss auf das psychosoziale Verhalten von Patienten nimmt und deren soziales Umfeld (Familie etc.) negativ beeinflusst (Abrams et al. 2000 [adapted from Brown et al. Study and letters to NHS]). Eine österreichische Studie hat darüber hinaus gezeigt,</p>	<p>Argument hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass die Wahrnehmung der und Belastung durch eine Harninkontinenz bei Mann und Frau signifikant stärker ausgeprägt ist als beispielsweise bei Patienten, die an Krebs erkrankt sind (Wiener klinische Wochenschrift 2011).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Seite 62/63, 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.</p> <p>Hier folgt das IQWiG nicht der Einschätzung des pU, der aus den vorgelegten Daten einen geringen Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber Tolterodin abgeleitet hat. Dies entspricht nicht der klinischen Erfahrung, da es sich bei Mirabegron um einen völlig neuen Wirkansatz handelt, der im Gegensatz zu Anticholinergika mit den typischen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Obstipation etc. diese eben nicht aufweist, da es sich um ein Sympathikomimetikum handelt, welches auf die Speicherphase der Harnblase gezielt Einfluss nimmt. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die klinische Erfahrung zeigt, dass eine anticholinerge Therapie, ganz gleich, welches Anticholinergikum eingesetzt wird, im Mittel neun Monate von den Patienten eingesetzt wird. Daten darüber, was im Anschluss daran passiert, existieren nicht und sind auch nicht verfügbar. Dies deutet jedoch darauf hin, dass entweder die Therapieeffektivität nachgelassen hat oder aber, und das ist in der Mehrzahl der Fälle zutreffend, die Nebenwirkungen vom Patienten als nicht tolerabel wahrgenommen werden.</p>	<p>Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Folge ist der Zusatznutzen von Mirabegron nicht bezogen auf die Effektivität (was auch gar nicht in den Studien gezeigt werden sollte, da nicht superiority geprüft wurde, sondern non-inferiority), sondern aufgrund des völlig anderen respektive geringeren Nebenwirkungsprofils. Dieses hat unmittelbaren Einfluss auf das Therapieergebnis aufgrund obiger Ausführungen. Darüber hinaus sei aus Sicht der Deutschen Kontinenz Gesellschaft noch einmal deutlich formuliert, dass für alternative Substanzen zu den M2- und M3-Rezeptorenblockern ein dringender Bedarf besteht, der durch die neue Substanzklasse, die durch Mirabegron vertreten wird, gegeben ist.</p> <p>2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen:</p> <p>Hier erwähnt der IQWiG-Bericht Tabelle 17 mit dem Hinweis, dass der Zusatznutzen durch Mirabegron gegenüber den Vergleichstherapien nicht gegeben ist. Dies ist sowohl aus persönlicher Erfahrung und Sichtweise, ebenso wie aus Sicht der Deutschen Kontinenz Gesellschaft völlig unverständlich, da sowohl die Datenlage einen eindeutigen Zusatznutzen des Sympathikomimetikums Mirabegron aufzeigt und der Aspekt der Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation etc. unberücksichtigt bleibt. Wie bereits zuvor ausgeführt, ist gerade die anticholinerge Nebenwirkung ein wesentlicher Aspekt und Kriterium dafür, weshalb Patienten die anticholinerge, in diesem Fall die alternative Therapie, beenden. Hierbei muss auch Berücksichtigung finden, dass gerade bei älte-</p>	<p>nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ren Patienten der anticholinerge Preload durch Multimedikation aufgrund von Multimorbidität nicht unerheblich ist und eine Potenzierung dieser unerwünschten Nebenwirkung durch Anticholinergika hervorgerufen wird. Eine alternative Behandlungsform, in diesem Fall durch Mirabegron möglich, wäre eine hilf- und segensreiche Entwicklung zum Nutzen inkontinenter Patienten.</p> <p>Tabelle 15, Seite 42, 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene:</p> <p>In dieser Tabelle wird unter anderem die unerwünschte Nebenwirkung Mundtrockenheit, die in der entscheidenden Vergleichsstudie einen Unterschied von 2,8% Mirabegron gegenüber 8,6% Tolterodin gezeigt hat, beurteilt. Das abgeleitete Ausmaß für den Vorteil von Mirabegron wird zu Recht mit „beträchtlich“ bewertet. Das deckt sich mit unserer klinischen Erfahrung.</p> <p>Für das Kriterium „Abbruch wegen Mundtrockenheit“ findet das IQWiG keinen Unterschied in den Daten. Das deckt sich nicht im Geringsten mit unserer Erfahrung da gerade die Mundtrockenheit der häufigste Grund für Therapieabbrüche im klinischen Alltag darstellt.</p> <p>Tabelle 12 Seite 24-26, 2.4.3 Ergebnisse:</p> <p>Die Parameter Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang sowie Nykturie belegen für Mirabegron gegenüber Tolterodin einen tendenziellen Vorteil und zeigen eindeutig auf, dass es sich um eine</p>	

Stellungnehmer: Klinik für Urologie und Kinderurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Substanz handelt, die gegenüber der sehr gut wirksamen anticholinergen Substanz Tolterodin keine Nachteile bringt bzw. als non-inferior bewertet werden kann. Bedeutsam jedoch sind die geringere Nebenwirkung aufgrund eines völlig anderen Wirkmechanismus, dabei hervorzuheben sind Mundtrockenheit und Obstipation, die in einem signifikanten Anteil in der Anticholinergika-Gruppe auftraten bzw. auftreten und im klinischen Alltag häufigste Ursache für einen Therapieabbruch darstellen.</p>	

5.9 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2014
Stellungnahme zu	Mirabegron, Betmiga™
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 01. September 2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Mirabegron (Betmiga™) von Asrellas Pharma GmbH (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/117/).</p> <p>Mirabegron wird angewendet zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe fest:</p> <p>Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin Trospiumchlorid</p> <p>Der Hersteller führte die Nutzenbewertung im Vergleich zu Tolterodin als zweckmäßige Vergleichstherapie durch.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens 5 vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingereicht, die Studie 178-CL-049 (TAURUS) mit einer Studiendauer von 52 Wochen, sowie 4 Studien mit einer Laufzeit von jeweils 12 Wochen: 178-CL-044 (DRAGON), 178-CL-046 (SCORPIO), 178-CL-048 und 178-CL-090. In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden primär die Daten der Langzeitstudie 049 nach 12 Monaten herangezogen. Die Studie 049 war eine verblindete, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In die Bewertung wurde eine Langzeitstudie (049) und 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) eingeschlossen. Der pU stufte die Langzeitstudie 049 als potenziell hoch verzerrt ein und zog sie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wurde die Langzeitstudie 049 jedoch als potenziell niedrig verzerrt eingestuft und für die Bewertung herangezogen.</p> <p>In der Gesamtschau der Effekte verbleibt nach Auffassung des Instituts ein Beleg für einen geringeren Schaden beim Endpunkt Mundtrockenheit mit beträchtlichem Ausmaß. Es weist außerdem darauf hin, dass für die patientenrelevanten Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz Auswertungen für die Gesamtpopulation fehlen, und daher eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nicht möglich wäre. Das Institut kommt zu der Gesamtaussage, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei, da für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz Auswertungen für die Gesamtpopulation fehlen.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen) sowie eine Patientenvertreterin (Dorothea Pitschnau-Michel, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e.V.)</p> <p>Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der</p>	<p><Standard zu den IQWiG Experten></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Saldierung der Endpunkte</p> <p>Das IQWiG sah einen Beleg für einen geringeren Schaden beim Endpunkt Mundtrockenheit mit beträchtlichem Ausmaß. Anderen Endpunkten zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wurde kein Zusatznutzen zugesprochen. Dem Gesamturteil des IQWiG zu folge, scheint die fehlende Auswertung der Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz für die Gesamtpopulation ein höherer</p>	<p><Standard zur Saldierung?></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellenwert beigemessen zu werden, so dass das Institut insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet. Das Vorgehen der Saldierung bleibt bedauerlicherweise weitgehend intransparent.</p>	
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Zunächst gilt es festzustellen, dass das IQWiG die Ergebnisse aus dem EQ-5D nicht mehr in Gänze aus der Bewertung ausschließt, sondern zumindest partiell auswertet. Damit ergibt sich zum aktuellen Zeitpunkt jedoch eine kaum nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Akzeptanz dieses patientenrelevanten Endpunktes.</p> <p>In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere heterogene Auffassungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D (Index und VAS). Diese Inkonsistenzen in den Verfahren werden im Folgenden aufgezeigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In einer Reihe an früheren Verfahren (frühe Nutzenbewertungen beispielsweise zu Sitagliptin, Telaprevir, Fingolimod sowie Nutzenbewertung zu Tiotropiumbromid) wurden die Ergebnisse des EQ-5D Index und der VAS in die Nutzenbewertung eingeschlossen und als patientenrelevante Endpunkte anerkannt. Auch der G-BA selbst stellt wie z.B. in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor stellte bereits fest, dass aus dem EQ-5D Index „<i>zusätzlich statistisch signifikante Vorteile</i>“ resultieren sowie, dass der EQ-5D als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität gilt und eine Verwendung „<i>dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Er-</i> 	<p><Hier Aussagen zum EQ-5D aus Beratungen></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>hebung der Lebensqualität durch den CFQ-R (...) wünschenswert“ ist.</i></p> <p>2. Für eine Reihe weiterer Verfahren (Crizitinib, Dabrafenib, Regorafenib, Radium-223, Dolutegravir) ändert sich anschließend die Auffassung des IQWiG zum Umgang mit dem EQ-5D. Zum Index merkte das Institut an, dass ein Nutzwert nicht als ein Nutzenparameter interpretierbar sei. Zum VAS wurde ausgeführt, dass diese auf einer einzigen Frage beruhe und deshalb alleine nicht geeignet sei das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Beim zwischenzeitlichen Verfahren zum Wirkstoff Afatinib verblieb das IQWiG bei der Auffassung, dass der Summenscore des EQ-5D <i>„nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden“</i> könne. Die VAS wurde hierbei weiterhin dem Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, jedoch nunmehr aus anderen Gründen ausgeschlossen (<i>„Die VAS-Daten werden ebenfalls nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden“</i>).</p> <p>Die Auffassung des G-BA zum Umgang mit dem EQ-5D änderte sich in der Zwischenzeit ebenso. So wurde z.B. für das Verfahren zum Wirkstoff Radium-223 festgestellt: <i>„Auswertungen zu den einzelnen Domänen wurden nicht vorgelegt. Die Ergebnisse zur VAS alleine sind nicht ausreichend, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinreichend abzubilden. Die Ergebnisse zum EQ-5D werden in der vorliegenden Bewertung daher nicht berücksichtigt.“</i> Damit folgte der G-BA zwischenzeitlich und je nach Verfahren der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neuen Argumentation des IQWiG.</p> <p>Die fehlende Nachvollziehbarkeit dieser Herangehensweise wurde vom vfa in früheren Stellungnahmen mehrfach kritisch angemerkt. Hierzu verbleibt der vfa bei seiner Auffassung, dass eine Negierung der vom G-BA und vom IQWiG selbst geforderten Lebensqualitätsdaten nicht nachvollzogen werden kann.</p> <p>3. Parallel ist auch festzustellen, dass für die Verfahren zu den bewerteten Orphan Drugs (wie z.B. Pomalidomid oder Riociguat) der EQ-5D seitens des G-BA hingegen weiterhin ausgewertet und die Bewertung aufgenommen wurde. Der EQ-5D wurde vom G-BA u.a. beschreiben als ein „häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten“ misst. Auf die im Verfahren zu Riociguat zwischenzeitlich irrtümlich angenommene Skalierung (eindimensionale Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig)) wurde vom vfa bereits hingewiesen.</p> <p>4. Für das aktuell vorliegende Verfahren zum Wirkstoff Mirabegron ergibt sich in der Nutzenbewertung des Instituts wiederholt eine andere Auffassung im Umgang mit dem EQ-5D: <i>„Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht herangezogen, weil der Nutzwert nach Angaben des pU unter Verwendung des UK Time Trade-Off Wert-Sets ermittelt wurde und damit nicht auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht. Die VAS fragt den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird deshalb der Morbidität zugeordnet.“</i></p> <p>Einerseits verbleibt das Institut bei seiner ablehnenden Haltung</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum EQ-5D Index. Die abweichende Argumentation bezieht sich nunmehr nicht mehr auf die fehlende Eignung eines Nutzwertes als Nutzenparameter, sondern auf die Verwendung des UK Tariffs bzw. auf die fehlende Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten. Die EQ-5D VAS wird in der IQWiG-eigenen Systematik erstmals als eigenständiger Morbiditätsendpunkt gesehen, da diese den allgemeinen Gesundheitsendpunkt abbildet. Wie schon für die zwischenzeitlich ablehnende Haltung, liefert das Institut auch für die neue Auffassung zur VAS keine Rationale. Anzumerken ist an dieser Stelle auch, dass aufgrund der nun anderen Kategorie-Zuteilung (nicht mehr als Lebensqualität, sondern als Morbidität) der Endpunkt VAS im Instituts-eigenen Algorithmus zur Ableitung des Zusatznutzenausmaßes nicht mehr einer schwerwiegenden Symptomatik, sondern einer nicht schwerwiegenden Symptomatik gleichgestellt wird. Auch hierfür erfolgt seitens des Instituts keine Begründung, obgleich die der Instituts-eigene Algorithmus zur Ableitung des Zusatznutzenausmaßes vom G-BA nicht übernommen wird.</p> <p>Insgesamt ist nach Auffassung des vfa hier festzuhalten, dass die Akzeptanz der Ergebnisse aus dem weltweit etalieren Instruments EQ-5D einem verfahrensinkonsistenten und nicht nachvollziehbaren Wandel unterzogen ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

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

hier: Wirkstoff Mirabegron

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2014
von 10.08 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Prof. Dr. Franzen
Herr Kockelkoren
Herr Stölzel
Herr Dr. Tuschl

Angemeldete Teilnehmerin für das **Beckenboden Zentrum München (BBZ München):**

Frau Dr. Angermund

Angemeldeter Teilnehmer der **AG Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Tunn

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Kontinenz Gesellschaft :**

Herr Prof. Dr. Jünemann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac):**

Herr Dr. Johannes
Frau Aydin

Angemeldeter Teilnehmer von der **Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz:**

Herr Prof. Dr. Hampel

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Broeske
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich vertrete Herrn Hecken, der bei der kompletten Anhörung heute abwesend ist. Bei der jetzigen mündlichen Anhörung geht es um den Wirkstoff Mirabegron, Handelsname Betmiga[®], ein Wirkstoff zur symptomatischen Behandlung von imperativem Harnrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz.

Ich erlaube mir, ganz kurz auf das Verfahren hinzuweisen. Ein Hinweis insbesondere für diejenigen, die zum ersten Mal teilnehmen: Wir führen ein Wortprotokoll, es wird aufgenommen. Meine Bitte wäre, wenn Sie sich gleich äußern, auch wenn Sie sich danach folgend wieder äußern, immer den Namen und, wenn Sie eine Institution vertreten, auch die Institution zu nennen, die Sie vertreten, damit das dann entsprechend auch im Protokoll vermerkt werden kann und wir die Äußerung einer bestimmten Person zuordnen können. Das machen alle Anwesenden hier im Saal, und ich bitte insofern auch das Protokoll, wenn da Unklarheiten sein sollten, einfach noch einmal nachzufragen.

Ich komme als Erstes auf die Teilnehmerliste zurück. Ich begrüße für Astellas Pharma GmbH – wenn ich jetzt Namen nenne, dann geschieht es nach einer Reihenfolge, die mir hier vorgegeben ist, nicht nach einer Rangfolge – als Ersten Professor Franzen, der anwesend ist, dann Herrn Kockelkoren, Herrn Stölzel und Herrn Dr. Tuschl – alle anwesend –; Frau Dr. Angermund ist anwesend; dann ist Herr Professor Tunn da; Herr Professor Jünemann ist anwesend; Herr Dr. Johannes und Frau Aydin für medac sind auch da; Herrn Professor Hampel hatte ich auch schon gesehen; schließlich begrüße ich für den vfa Frau Broeske und Herrn Dr. Rasch, hier im Hause bekannt.

Ich erlaube mir, ein paar Worte zu verlieren. Es liegt der heutigen Diskussion in der Ausgangsposition eine Nutzenbewertung durch das IQWiG zugrunde, die am 28. August eingegangen und dann am 1. September veröffentlicht worden ist. Vom Ergebnis her fasse ich die Nutzenbewertung einmal zusammen: Das IQWiG geht davon aus, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es wurden Punkte angesprochen wie Mortalität oder insbesondere Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen usw.

Aus den Stellungnahmen, die hier vorliegen, will ich gleich zwei, drei Punkte, um die es heute gehen könnte, noch einmal ansprechen. Aber zunächst möchte ich darauf verweisen, wer schriftlich Stellung genommen hat. Das war – fast selbstverständlich – Astellas Pharma, dann die Arbeitsgemeinschaft Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, dann die Deutsche Kontinenz Gesellschaft, Frau Dr. Angermund vom Beckenbodenzentrum München, Herr Professor Tunn vom Deutschen Beckenbodenzentrum, Herr Professor Hampel von der Urologischen Klinik der Universität Mainz, dann Herrn Dr. Bschleipfer von der Klinik für Urologie aus dem Klinikum Weiden, dann medac GmbH und dann noch – last but not least – der vfa.

Bei den Positionierungen wird es, glaube ich, insbesondere um das Thema „Ausmaß des Zusatznutzens“ gehen, um die Anerkennung des Endpunktes „Mundtrockenheit“ und, wie ich glaube, insbesondere noch einmal um das Thema, wie weit die Studie 049 berücksichtigt werden kann, darf und soll. Ein wichtiger Punkt, um den es heute gehen könnte, auch in der nachgehenden Betrachtung, ist, dass der pharmazeutische Unternehmer Daten nachgereicht hat und das Ausmaß und den Inhalt des Zusatznutzens insofern noch einmal intensiviert

darzustellen hat. Ich glaube, das sind insbesondere die Punkte, um die es heute gehen könnte.

Meine Anregung ist, dass sich der pharmazeutische Unternehmer zunächst einmal grundsätzlich positioniert; davon gehen wir aus. Wollen Sie es so machen und wenn ja, wer fängt dann an? – Herr Tuschl.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, vielen Dank für die Begrüßung und die einleitenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Es ist heute die dritte Anhörung zu einem Astellas-Produkt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Wir sind also mit dem Verfahren schon etwas vertraut. Trotzdem ist es dem IQWiG erneut gelungen, uns in zwei Punkten zu überraschen.

Zum einen stellt das IQWiG seine Bewertung primär auf die Langzeitstudie 049 über 42 Wochen ab, die wir im Dossier noch als hoch verzerrt eingestuft hatten. Das wurde vom IQWiG zwar begründet, endgültig überzeugt hat uns diese Begründung aber nicht. Wir haben dennoch nichts dagegen einzuwenden, die Studie 049 zur primären Basisbewertung zu machen, weil es am Ergebnis nichts ändert, wenn man von zwei signifikanten Effekten bei Morbiditätsendpunkten absieht, die auf diese Weise verloren gehen.

Zum anderen meint das IQWiG, dass eine abschließende Abwägung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation nicht möglich sei, da wir die Endpunkte „Inkontinenz“ und „Dranginkontinenz“ nur für die Teilpopulation ausgewertet hatten, die bei Studienbeginn tatsächlich auch schon mindestens ein Inkontinenzereignis gehabt hatte. Die dahinterstehenden Überlegungen des IQWiG teilen wir nicht, sondern wir glauben, dass sie wenig plausibel sind. Bei der gegebenen Indikation ist es auf alle Fälle sinnvoll, zu prüfen, ob die zu bewertende Substanz eine Inkontinenz verbessert und ob sie hierbei besser oder schlechter wirkt als die Vergleichstherapie. Um das beurteilen zu können, ist das Vorliegen einer Inkontinenz bei Studienbeginn allerdings aus unserer Sicht eine notwendige Voraussetzung. Denn wenn stattdessen zunächst die Ergebnisse für die Gesamtpopulation – also Patienten mit und ohne Inkontinenzereignis zu Studienbeginn – betrachtet werden, können sich positive Effekte der Substanzen kaum mehr zeigen. Sie würden durch die Patienten überlagert, für die der untersuchte Endpunkt zumindest zu Studienbeginn überhaupt keine Relevanz hat, und das sind immerhin gar 30 bis 60 Prozent der Gesamtpopulationen der Studien.

Wenn das IQWiG argumentiert, dass auch bei den Patienten, die zu Studienbeginn noch keine Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz aufwiesen, eine entsprechende Symptomatik im Studienverlauf auftreten kann, ist das logisch nicht zu widerlegen, aber für eine Nutzenbewertung wenig relevant. Würde nämlich im Studienverlauf ein signifikanter Gruppeneffekt beobachtet werden, der anfangs nicht vorhanden war, würde das ja bedeuten, Mirabegron oder Tolterodin – je nachdem wie der Effekt gerichtet ist – begünstigen oder induzieren sogar eine Inkontinenz. Dieser Gedanke ist aus unserer Sicht ziemlich weit hergeholt. Für so eine Hypothese gibt es keinen einzigen Anhaltspunkt. Eine solche Auswertung erschien uns deshalb bei der Erstellung des Dossiers als entbehrlich und ist in der gesamten internationalen Literatur zu diesem Krankheitsbild unüblich. Wir brauchen das aber hier gar nicht abschließend zu diskutieren. Wir haben die beiden als fehlend monierten Analysen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Ein Effekt, der zuvor unentdeckt geblieben wäre, ist dadurch nicht aufgedeckt worden. Das war, wie gesagt, auch nicht anders zu erwarten.

Wir gehen folglich davon aus, dass jetzt auch das IQWiG eine abschließende Abwägung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation für möglich halten müsste. Dann verbleibt in der Spalte „Positiveffekte“ ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Mirabegron – Ausmaß: beträchtlich – beim Endpunkt „Mundtrockenheit“ einer nicht schwerwiegenden schweren Nebenwirkung. Die Spalte „Negativeffekte“ bleibt leer. Eine Abwägung positiver und negativer Effekte ist insofern gar nicht nötig bzw. möglich. Es verbleibt ein positiver Effekt für Mirabegron.

Ich vermute, Herr Vorsitzender, zur Frage der Wertigkeit der Mundtrockenheit werden Sie anschließend die Patientenvertretung und die anwesenden Kliniker ausführlich befragen. An dieser Stelle beschränke ich mich daher nur noch auf einige wesentliche Punkte. Es würde der Mundtrockenheit nicht gerecht werden, würde man sie bagatellisieren. Der gängige Ratsschlag ist, für eine regelmäßige Befeuchtung des Mundes zu sorgen, was nur nicht immer und überall möglich ist. Mundtrockenheit spielt, wenn sie durch die Behandlung mit anticholinerg wirkenden Substanzen hervorgerufen wird, bei der Behandlung der überaktiven Blase eine höchst prominente Rolle, der mit Befeuchtung allein auch nicht wirksam abzuhelfen wäre. Sie tritt sehr häufig auf, ist für die betroffenen Patienten sehr belastend und gilt als Hauptgrund für mangelnde Therapieadhärenz. In Leitlinien wird sie durchgängig als das Kriterium für die Verträglichkeit von anticholinerg wirksamen Substanzen in der Behandlung der überaktiven Blase hervorgehoben und als therapielimitierend bewertet.

Ein Vorteil bei der Nebenwirkung „Mundtrockenheit“ ist unseres Erachtens Grund genug, einer Substanz einen Zusatznutzen zuzuerkennen; und die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin ist ja nicht irgendeine Substanz. Es ist kein Zufall, dass das jahrelang internationaler Goldstandard bei der medikamentösen Behandlung der überaktiven Blase war. Das ist eine Substanz, die in der Wirksamkeit nicht so leicht zu übertreffen ist und zumindest in seiner Retardformulierung als sehr gut verträglich gilt.

Damit bin ich auch schon am Ende meiner Ausführungen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Tuschl. Ich habe zunächst einmal eine Frage: Sie haben diese 30 bis 60 Prozent bei der Studienpopulation erwähnt. Nur zur Klarstellung – da geht es im Grunde um die Dranginkontinenz –: Sind die 30 bis 60 Prozent diejenigen, bei denen das Phänomen noch nicht auftritt, oder wie muss ich sie zuordnen?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Bei der Behandlung der überaktiven Blase müssen wir ja unterscheiden zwischen den Patienten, die zu Beginn der Behandlung schon unter einer wirklichen Inkontinenz leiden, und denen, die nur eine Drangsymptomatik haben. In der Auswertung, die das IQWiG als fehlend moniert hat, ging es darum, dass Patienten, die zu Studienbeginn keine Inkontinenz, sondern nur eine Drangsymptomatik hatten, unter der sie litten, trotzdem auf Inkontinenzparameter ausgewertet werden. Und diese 30 Prozent sind eben die Patienten, die sozusagen zu Studienbeginn noch nicht inkontinent sind und trotzdem nach Meinung des IQWiG auf diese Parameter untersucht werden sollten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Sie haben bei dem Thema „Nebenwirkungen“ den Ball schon in die Reihen der Kliniker gespielt. Ich wende mich jetzt an die hier anwesenden Kliniker. Gibt es zu diesem Thema von Ihnen noch ergänzende Bemerkungen? – Frau Angermund, bitte.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich spreche hauptsächlich von der praktischen und klinischen Erfahrung mit Patienten und Patientinnen, die eine überaktive Blase haben, das heißt, sie gehen sehr häufig und auch nachts und schaffen es kaum zur Toilette. Da haben wir ein ganz großes Patientengut, das schon älter ist, und diese Patienten haben sehr viele Medikamente, die auch anticholinerge Nebenwirkungen haben, sprich Mundtrockenheit und Schleimhauttrockenheit allgemein. Das sind eigentlich Patienten, die sozial noch sehr aktiv sind, aber die gerade die Schleimhauttrockenheit im Alltag sehr einschränkt, durch Medikation, durch zusätzliche Sickerproblematiken. Das ist mein Kommentar zu der Mund- oder Schleimhauttrockenheit, und da sehe ich einen ganz großen Benefit. Wir haben jetzt mittlerweile schon an die 90 Patienten damit behandelt und in dieser Beziehung durchgehend einen hervorragenden Benefit gesehen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Hampel hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Mein Hinweis geht in eine ähnliche Richtung. Auch ich wollte noch einmal die Polypharmazie der Patienten ein bisschen in den Vordergrund rücken und darauf hinweisen, dass auch mit einer Indikation außerhalb der Blasenüberaktivität viele Medikamente bei älteren Patienten im Einsatz sind, die anticholinerge Partialwirkungen entfalten. Das bedeutet, dass diese Patienten mit einer gewissen anticholinergen Vorlast in die Therapie hineingehen, die möglicherweise schon eine Mundtrockenheit hervorgerufen hat, aber wohl zu einer sehr viel stärkeren Mundtrockenheit führen würde, falls man in dem Fall ein Anticholinergikum zur Bekämpfung der Drangsymptomatik einsetzen würde. Also auch vor dem Hintergrund einer hohen anticholinergen Vorlast, die die Patienten oft schon in die Therapie mitbringen, ist es überaus sinnvoll, ein Medikament einzusetzen, das diese Nebenwirkung eben nicht hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Jetzt hat sich noch Herr Professor Jünemann gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Ich glaube, ich brauche dem nichts hinzuzufügen, was die Problematik der Mundtrockenheit, sprich der Nebenwirkung der Anticholinergika, angeht.

Vielleicht nur ein Punkt, der bis dato noch nicht genannt wurde. Schaut man sich jetzt rein die Studienprotokolle all der Anticholinergika an, die in den letzten Jahren zugelassen wurden, dann zeigt sich – und das bestätigt sich ja auch im klinischen Alltag –, dass nach circa neun Monaten die Therapie abgebrochen wird. Wir wissen nicht genau, was die Patienten tun, ob sie sich einem anderen Medikament widmen – das tun tatsächlich die meisten; aber auch dieses Medikament wird in der Regel nur wenige Monate eingesetzt – und ob sie dann inkontinent bleiben. Was die Patientinnen und Patienten damit tun, bleibt jedenfalls unklar. Das heißt also, Mundtrockenheit ist im Grunde genommen der zentrale Punkte für den Erfolg einer Therapie, weil er bei den Anticholinergika, die heute eingesetzt werden, häufig dazu führt, dass die Therapie seitens der Patienten beendet wird. Häufigstes Präparat, das leider in Deutschland immer noch auf Platz eins steht, ist Oxybutinin. Dort ist Mundtrockenheit bei circa 50 Prozent der Patienten zu erwarten. Das ist der eine Punkt.

Der andere zum Thema Vergleichbarkeit: Es wurde in diesem Fall Tolterodin als Präparat gewählt. Wenn man sich die Bewertung, und zwar in der Kurzzusammenfassung des IQWiG,

einmal anschaut, dann stellt man fest, dass eine Gleichstellung der unterschiedlichsten Anticholinergika vorgenommen wird, unter anderem auch Flavoxat. Ich muss sagen, ich bin erschüttert, dass man solche Präparate überhaupt noch aufführt. Die sind so uralt, die haben überhaupt gar keinen Nutzen bewiesen. Und ich frage mich tatsächlich, wer dieses Statement zusammengefasst hat. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die letzte Frage kann ich jetzt nicht beantworten. Vielleicht kann Herr Vervölgyi gleich noch etwas dazu sagen, auch was die Auswertung angeht. Herr Vervölgyi, ich habe Sie auf der Liste drauf, aber ich würde gerne mal die Reihe der Kliniker durchgehen. Es hat sich noch Herr Professor Tunn gemeldet.

Herr Prof. Dr. Tunn (AGUB der DGGG): Die Patienten, die andere Medikation wegen anderer Grunderkrankungen erhalten, die anticholinerge Effekte haben, sind ja eigentlich die Patienten, die wahrscheinlich auf eine anticholinerge Therapie gar nicht so gut ansprechen, weil die anderen Medikamente als Begleitwirkung die Reizblasenproblematik nie verbessert haben. Deshalb sind wir als Kliniker froh, dass wir jetzt einen völlig neuen Therapieansatz haben, dass wir nämlich beta-3-sympathikomimetisch behandeln können. Das heißt, die therapeutische Lücke für all die Patienten, die auf Anticholinergika gar nicht ansprechen bzw. Kontraindikationen für diese Therapie haben, und für all die Patienten, die Demenzerkrankungen haben, die mit einem Acetylcholin-Mangel einhergehen, oder auch primär für eine anticholinerge Therapie nicht infrage kommen, können wir jetzt mit Mirabegron füllen. Das ist für uns als Kliniker ein ganz, ganz wichtiger Baustein.

Wir können nur auf zwei Monate Anwendung zurückblicken. Wir selber haben an der Klinik ungefähr 80 Patienten betreut und bisher keine Kontraindikation gesehen. Dabei haben wir erst einmal ein sehr hochselektives Kollektiv behandelt, nämlich genau die Patienten, die anticholinerg bisher nicht einstellbar gewesen sind bezüglich ihrer Reizblasenbeschwerden, bzw. die Patienten, die primär schon eine Kontraindikation für eine anticholinerge Therapie haben. Das ist hier nicht nur die Mundtrockenheit, sondern das sind viele ältere Patienten, die primär schon mit einer Obstipation in die Sprechstunde kommen bzw. Demenzerkrankungen haben bzw. schon verschiedene Medikamente mit anticholinergen Nebenwirkungen einnehmen.

Die Symptomatik „Inkontinenz“ dürfen wir nicht überbewerten im Vergleich zu den Patienten, die eben noch nicht inkontinent sind. Das ist internationaler Standard, dass Patienten mit Reizblasenbeschwerden auch Patienten sind, die eben – in Anführungsstrichen – nur eine Pollakisurie oder nur eine Nykturie haben. Mir sind ja die sekundären Schäden, die auftreten, wenn die ältere Patientin nachts fünfmal auf Toilette gehen muss, stürzt, eine Oberschenkelhalsfraktur bekommt – – das sind die Sekundärschäden, die auftreten bei Patienten mit diesen Reizblasenbeschwerden. Deshalb haben sie die gleiche Wertigkeit, eben entsprechend medikamentös behandelt zu werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Vervölgyi, es war schon etwas her, dass Sie sich gemeldet hatten. Ich bitte noch einmal um Nachsicht, ich wollte erst einmal die Kliniker zu Wort kommen lassen. – Sie haben das Wort

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe zwei Anmerkungen und eine Frage. Die erste Anmerkung bezieht sich auf die Mundtrockenheit. Ich denke nicht, Herr Tuschl, dass wir die Mundtrockenheit bagatellisieren wollen. Das können Sie vielleicht auch daran sehen, dass wir immerhin

zu diesem Endpunkt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet haben. Wir sind uns der Relevanz dieses Endpunktes durchaus bewusst.

Zweite Anmerkung zu den Inkontinenz- und Dranginkontinenzendpunkten bezogen auf die Gesamtpopulation: Ich denke, dass es hier auf gar keinen Fall zu einer Verzerrung kommt oder impliziert werden soll, dass die Inkontinenz induziert wird durch Mirabegron oder Tolterodin. Wir sind hier im randomisierten Vergleich, und jeder Einfluss, den die Medikamente haben, ist eigentlich aufgrund dessen, dass die Population von Beginn an strukturreich ist, auf die Medikamente zurückzuführen. Von daher ist es, glaube ich, durchaus nicht unmöglich, dass Patienten in einer Studie, die wie die 049 immerhin ein Jahr dauert, auch Inkontinenz entwickeln. Auch bei diesen Patienten möchte man natürlich wissen, wie sie sich unter den verschiedenen Medikamenten entwickeln.

Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar: Sie hatten ja Daten nachgereicht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen, die Sie im Dossier dargelegt haben, zeigt sich bei der Inkontinenz jetzt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Mirabegron, zumindest was das Konfidenzintervall angeht. Der korrespondierende p-Wert dazu weicht doch sehr davon ab; er ist bei Dranginkontinenz in der Studie 049 bei 0,74. Da das Konfidenzintervall den Nulleffekt nicht überdeckt, spricht man also von einem signifikanten Unterschied. Können Sie erklären, worauf diese Diskrepanz zurückzuführen ist?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet auf die Frage vom IQWiG? – Herr Stölzel, ich sehe, Sie haben sich bereit gemacht. Sie haben das Wort.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Die Inkontinenzdaten sind gewöhnlich nicht normalverteilte Daten, weil es Zählraten sind. Von daher haben wir hier zur Berechnung des p-Wertes eine Rang-ANCOVA-Analyse durchgeführt, also ein nichtparametrisches Verfahren, das, wie wir denken, den Daten eher angemessen ist. Die Konfidenzintervalle haben wir allerdings mithilfe der ANCOVA berechnet; von daher gibt es hier die Diskrepanz zwischen den p-Werten und den Konfidenzintervallen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, wollen Sie etwas dazu sagen, und wenn ja, wie gehen Sie damit um?

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Wie wir damit umgehen, weiß ich noch nicht. – Aber noch einmal eine kurze Nachfrage: Im Dossier ist es nicht so. Da korrespondieren die p-Werte tatsächlich sehr gut mit den Konfidenzintervallen; bei den nachgereichten Unterlagen in einigen Studien überhaupt nicht. Das wundert mich doch.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Im Dossier haben wir auch für die p-Werte die ANCOVA verwendet. In den nachgereichten Analysen haben wir uns an die Methodik gehalten, die wir auch in den Studienberichten verwendet haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das lasse ich jetzt mal so stehen. – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Wenn ich mir die Angaben im Dossier angucke, dann sehe ich, dass auf Seite 101 steht, dass die p-Werte mit einer stratifizierten Rang-ANCOVA gerechnet worden sind. Das stimmt also nicht ganz überein, oder?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Wenn ich mich recht entsinne, steht das in einer Fußnote. Die Fußnote besagt, dass die p-Werte im Studienbericht mit der Rang-Kovarianzanalyse berechnet worden sind, aber in der Tabelle 4-27 sind sie entsprechend der ANCOVA berechnet worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, ist das zufriedenstellend erklärt? – Okay. Ich schaue in die Runde. – Frau Müller, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte eigentlich eine Frage an die Kliniker stellen, aber ich habe nun auch eine kurze Zwischenfrage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer zu diesem Exkurs, der ja relevant ist für die Frage, ob wir die nachgereichten Daten berücksichtigen können.

Soweit ich dem folgen konnte – ich weiß nicht, ob ich dem richtig folgen konnte –, haben Sie im Dossier und jetzt bei den nachgereichten Daten für Inkontinenzdaten, von denen Sie sagen, die sind in der Regel nicht normalverteilt, im Dossier ein Verfahren verwendet, als ob es normal verteilt wäre, und bei den nachgereichten Daten ein anderes Verfahren für denselben Endpunkt. Habe ich das richtig verstanden? Es geht jetzt nicht um die Konfidenzintervalle, sondern um die p-Werte. Ist das richtig? Und wenn Sie das bestätigen können, wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie erklären könnten, warum. Ich kann da im Moment nicht folgen. Haben Sie sozusagen eine Ungenauigkeit korrigiert, oder sind da inzwischen neue Erkenntnisse bezüglich der Normalverteilung generiert worden?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Es stimmt, es sind unterschiedliche Methoden verwendet worden, aber wie Herr Stölzel eben schon ausgeführt hat, ist bei der Darstellung der Inkontinenzparameter im Dossier nur die Population ausgewertet worden, die zu Studienbeginn inkontinent war. Diese Population verteilt sich natürlich anders als die Population, die das IQWiG jetzt nachgereicht haben wollte, weil dort natürlich inkontinente und nichtinkontinente Patienten in der Gesamtpopulation zusammengefasst worden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage von Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie gehen also sozusagen davon aus, dass die Population der Patienten, die als Baseline-Charakteristikum schon Inkontinenz gezeigt haben, normal verteilt war bezüglich des Endpunktes, aber nicht sozusagen die Gesamtpopulation.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Nein, die sind auch nicht gleich bzw. ganz normal verteilt, aber die Population setzt sich natürlich völlig anders zusammen. Sie werten ja in den Daten, die wir für die Stellungnahme nachgereicht haben, jetzt auch Patienten aus, die gar keine Inkontinenz haben. Das ist ja das, was das IQWiG bemängelt hat, auch wenn es nach internationalem Standard in unseren Augen, gelinde gesagt, Unsinn ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, das ist die Diskussion um das Thema Gesamtpopulation und Teilpopulation. Das ist das, was Herr Tuschl am Anfang schon angesprochen hat, nämlich diese 30 bis 60 Prozent.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ja. – Ich glaube, es würde Sinn machen, vor allem die akademischen Kliniker zu dieser Fragestellung noch einmal zu hören. Es macht ja durchaus Sinn, denke ich, dass in einer Auswertung, die wir hier für eine so wichtige Bewer-

tung zugrunde legen, die Standards auch zugrunde gelegt werden, die international üblich sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Falls sich jetzt gleich Kliniker äußern möchten, können Sie sich gerne melden und kommen zu Wort. – Frau Müller, wollen Sie jetzt die zweite Frage anhängen? – Frau Elixmann, auch Sie hatten sich gemeldet, geht es da noch einmal um diesen Themenkreis?

Frau Dr. Chr. Müller: Ich würde an Frau Elixmann übergeben. Für mich ist es noch nicht ganz erschöpfend beantwortet. Die zweite Frage, die sich auf klinische Aspekte bezieht, würde ich im Moment zurückstellen, bis das diskutiert ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Frau Elixmann.

Frau Elixmann: Auch ich habe es noch nicht so ganz verstanden; deswegen auch von meiner Seite noch einmal die Rückfrage: Wenn Sie schon bei der ursprünglichen Population keine Normalverteilung annehmen, warum haben Sie dann die ANCOVA gewählt und nicht da auch schon die Rang-ANCOVA-Analyse?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): In den Studienberichten hatten wir auch schon die Rang-ANCOVA verwendet. Im Dossier, sozusagen als Vorbereitung für die Metaanalysen, haben wir dann die ANCOVA verwendet. Und bei den nachgereichten Analysen haben wir den p-Wert jetzt wieder mit der an sich eher mehr konservativen Rang-ANCOVA berechnet, weil diese Rang-ANCOVA nicht von einer Verteilung ausgeht und daher letztendlich eigentlich das konservativere Verfahren ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage von Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Man kann sozusagen sagen, Sie haben das noch einmal etwas genauer gemacht im Vergleich zu der Darstellung im Dossier, und das war nicht wirklich abhängig davon, ob es jetzt die Subgruppe oder die Gesamtpopulation war, sondern das war – so könnte man sagen – eine Korrektur, die Sie im Studienbericht schon ähnlich vorgenommen haben, so eine Art Grenzfall zwischen Normalverteilung und Nichtnormalverteilung.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Von Korrektur würde ich jetzt nicht sprechen. Es ist letztendlich die – sagen wir mal – eher konservativere Methodik.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Hampel, Sie hatten sich zwischenzeitlich gemeldet. Wollen Sie sich zu dieser Thematik äußern?

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Ja, ich würde mich ganz gern dazu äußern, weil ich auch schon in meiner schriftlichen Stellungnahme zu diesem Punkt von klinischer Seite Stellung bezogen habe.

Ich habe in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass bei den Vergleichssubstanzen, bei den Mitbewerbersubstanzen zur Indikation OAB in den Zulassungsstudien keinesfalls diese Population mit erwähnt worden ist. Einzige Ausnahme ist die Darifenacin-Zulassungsstudie, die aber als Einschlusskriterium in die Studie Dranginkontinenz aufgenommen hatte. Soweit man aber in Zulassungsstudien die OAB, also die Blasenüberaktivität, mit oder ohne Inkontinenz in die Studienpopulation aufnahm, ist hinterher eine Subgrup-

penanalyse nur dann erfolgt, wenn auch das Symptom Inkontinenz auftrat. Also es ist wirklich eine einmalige Novität, dass hier die Gesamtpopulation gefordert wird.

Es wird damit auch impliziert, dass, sollte eine Inkontinenz im Laufe des kurzen Studienintervalls auftreten, es automatisch eine Dranginkontinenz sein muss. Das ist aber gar nicht der Fall. Das Studiendesign ermöglicht es nicht, zwischen einer vielleicht zufällig mitaufgetretenen Belastungsinkontinenz und einer Dranginkontinenz zu unterscheiden. Es würden also Inkontinenzsymptome völlig falsch bewertet werden, falls sie im Rahmen des Studienintervalls aufträten. Insofern ist auch die Bewertung der Ergebnisse, wie sie auch ausfallen mögen – ich habe ja die anderen Ergebnisse gar nicht gesehen –, sehr mit Vorsicht zu genießen, da man eben von der Methodik her gar nicht in der Lage ist, zu unterscheiden zwischen einer Dranginkontinenz, die ja mit Mirabegron behandelt werden soll, und einer anderen Harninkontinenz, wie sie durchaus auftreten kann, also Belastungsinkontinenz, Überlaufinkontinenz in Form eines Harnverhaltes und sonstige Formen der Inkontinenz. Also diese Analyse ist nicht nur unüblich, sondern sie ist eigentlich hinterher auch nicht interpretierbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Also, ob dies wirklich unüblich ist, da bin ich mir gar nicht so sicher, weil in der Studie 044 tatsächlich eine solche Analyse auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt worden ist. Das war da auch a priori geplant. Dass es ganz unüblich ist, das möchte ich eher in Frage stellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe das auch so empfunden; das ist erst einmal eine Positionierung von Herrn Professor Hampel. Wie der Ausschuss damit umgeht, wird sicherlich die spätere Diskussion dann erweisen. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet. Zum zweiten Aspekt oder noch einmal zu dieser Thematik?

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte noch einmal Herrn Professor Hampel bzw. die anderen anwesenden Kliniker fragen. Sie haben ja gerade ein Stichwort gebracht. Die Diskussion ging ja länger darum, ob es halbwegs realistisch wäre, dass sich möglicherweise im Verlaufe einer Behandlung bei Patienten mit einer überaktiven Blase eine Inkontinenz entwickelt, die sie vorher nicht hatten. Das, was mir als Laien erst einmal in den Kopf kam, war die Frage der Überlaufblase, was Sie ja jetzt auch angesprochen hatten, also ob das etwas ist, was – so könnte man sich das als Laie vorstellen – unter einer Therapie, die vielleicht sehr effektiv ist, möglicherweise entstehen könnte. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten, wäre das hilfreich.

Unabhängig davon eine andere Frage an die Kliniker: Sie hatten ja Patienten mit Kontraindikation für Anticholinergika und auch mehrfach, was ich sehr wichtig finde, die Frage der Multimedikation, gerade bei betroffenen älteren Patienten, angesprochen. Könnten Sie vielleicht noch einmal ein bisschen neben der Mundtrockenheit und der Frage, ob es dadurch Therapieabbrüche gibt, was ja hier nicht nachgewiesen ist, etwas zum Themenkomplex des anticholinergen Syndroms insgesamt sagen? Wir haben ja wirklich nur bei der Mundtrockenheit etwas gesehen, aber das ist ja ein sehr gravierender Punkt. Könnten Sie sich dazu vielleicht noch einmal äußern?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? Frau Müller hat angesprochen, was teilweise in schriftlichen Stellungnahmen angesprochen wurde, nehme ich an, wie Engwinkelglaukom, Restharnbildung und und und. – Herr Hampel, wollen Sie beginnen?

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Zum einen ist neben der Überlaufinkontinenz noch ein weiterer wichtiger Faktor in so einer Studie zu erwarten. Das ist die Mobilitätseinschränkung. Dranginkontinenz wird ja nur dadurch zur Dranginkontinenz, dass sich entweder die Symptome verschlechtern, sich die Vorwarnzeit noch weiter verkürzt oder aber die Mobilität des Patienten abnimmt. Wenn durch irgendwelche Probleme im Extremitätenbereich die Toilette nicht mehr beizeiten erreichbar ist, dann müssen sich die Symptome überhaupt nicht verschlechtern haben, und trotzdem wird der dranggeplagte Patient auf einmal zum dranginkontinenten Patienten, weil er nicht mehr mobil genug ist, um auf die Toilette zu kommen. Auch das ist ein Verzerrungsfaktor, der möglicherweise auf die Wirkung des Medikamentes zurückgeführt wird, was aber gar nicht zulässig ist. Also auch das könnte während der Studienphase passieren.

Was die andere Sache angeht: Die Polypharmazie im Alter hat ja noch andere Nebenwirkungen – Professor Tunn hat es angesprochen –, kognitive Funktionseinschränkungen zählen dazu. Ich habe das in meiner schriftlichen Stellungnahme auch so ausgeführt, dass das bei alten Menschen den Unterschied zwischen häuslicher Selbstversorgung und Heimunterbringung ausmachen kann, wenn in bester Intention zu den fünf anticholinerg wirkenden Medikamenten noch ein sechstes obendrauf gepackt wird. Das ist nicht zu befürchten mit Mirabegron.

Und zu dem, was Professor Jünemann schon sagte, nämlich dass die meisten Patienten im Laufe ihrer Therapie das Medikament absetzen: Da gibt es Analysen, die zeigen, dass das etwa ein Drittel der Patienten wegen der Nebenwirkungen tun. Ein weiteres Drittel tut es aber wegen nicht zureichender Wirksamkeit. Und da ist es halt wenig sinnvoll, ein zweites Anticholinergikum zum ersten dazuzugeben; da potenzieren sich höchstens die Nebenwirkungen, ohne dass die Wirksamkeit besser ist. Hier bietet aber Mirabegron einen weiteren Zusatznutzen, da es möglicherweise durch Synergieeffekte einen Patienten bei der Therapie hält, der sonst wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hätte. Man kann also Kombinationstherapien durchspielen, was mit zwei Anticholinergika so nicht funktioniert, weil die anderen Nebenwirkungen – Obstipation, Akkommodationsstörungen – kumulieren können, ohne dass der Patient wirklich einen wesentlichen Vorteil in Bezug auf die Effektivität hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Hampel. – Herr Professor Jünemann hatte sich gemeldet. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Dem möchte ich gar nichts hinzufügen; das ist erschöpfend dargestellt von Herrn Hampel.

Sie hatten dann konkret nach der Überlaufblase gefragt. Überlaufblase ist eigentlich etwas, was ich weniger erwarten würde. Sie denken jetzt, es ist so effektiv, dass wir eine Blasenlähmung erwarten können und dann die Patienten nicht mehr urinieren können. Das ist grundsätzlich richtig, das könnte passieren – aber auch bei den Anticholinergika. Wo wir das in der Tat sehen, ist bei Botulinumtoxin. Da müssen Sie damit rechnen, ganz konkret, auch wenn die Zahlen sehr gering sind, sodass ich das primär nicht erwarten würde, es gehört aber differentialdiagnostisch – wenn ich unterscheiden will, welche Inkontinenz sich denn im

Laufe einer Therapie entwickelt hat – natürlich dazu, wie von Herrn Professor Hampel ausgeführt.

Die wesentliche Inkontinenz, die, wenn sie überhaupt im Rahmen einer Behandlung oder im Rahmen eines Studienprotokolls auftreten sollte, ins Gewicht fällt und die ich in die Überlegung mit einbeziehen würde, wäre eine Belastungsinkontinenz im Vergleich zu einer Dranginkontinenz oder eben überaktiven Blase, wobei auch beides gemeinsam auftreten kann. Das wäre und würde mir logisch erscheinen.

Der Ansatz bezüglich Gesamtpopulationen ist interessant; das muss ich sagen. Es ist tatsächlich so: Es gab einzelne Studien, wo das gemacht wurde, wo man Gesamtpopulationen betrachtet hat. Aber wenn man sich jetzt einmal die Studienlage weltweit zu unterschiedlichen Anticholinergika anschaut, dann stellt man klar fest: Diese Überlegung wird gar nicht angestellt; denn normalerweise würde man ja auch jemanden, der trocken und kontinent ist, nicht fragen, wie viele Windeln oder wie viele Vorlagen oder aufsaugende Hilfsmittel er pro Tag verwendet. Wenn Sie das dann auswerten wollen, dann ist vorher Null und hinterher Null; da haben Sie keinen Unterschied. Das heißt, eigentlich kommt man – das ist auch das, was Herr Hampel noch einmal zum Ausdruck bringen wollte – in der Endauswertung etwas ins Schleudern – das ist ja offensichtlich hier auch der Fall –, weil man ja letztendlich etwas abfragt, was vorher gar nicht vorhanden war. Die Wahrscheinlichkeit, dass das binnen 12 oder 42 Wochen auftritt, ist relativ gering.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Jünemann. – Frau Angermund.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich möchte noch hinzufügen – es wird hier ja alles sehr schön ausgeführt –, dass viele ältere und auch neurologische Patienten, unter anderem Parkinsonpatienten, die ich betreue, schon eine sehr große anticholinerge Last haben und sehr häufig schon vor Therapiebeginn unter Restharn oder moderatem Restharn, der noch tolerabel ist, und auch Nebenwirkungen anticholinergischer Art leiden. Sehr häufig haben sie auch schon kognitive Einschränkungen. Aus diesem Grund sehe ich da einen ganz großen Benefit, weil auch ich schon gesehen habe – das sind natürlich keine Studien, sondern ist meine klinische Erfahrung in den letzten Monaten –, dass der Restharn sogar zurückgegangen ist. Das heißt, ich habe Patienten gesehen, auch in der urodynamischen Untersuchung, die vor Beginn der Therapie mit Mirabegron einen moderaten Restharn hatten, der nachher weniger wurde.

Bei Patienten mit hoher anticholinergischer Last, gerade Parkinsonpatienten, bin ich derart eingeschränkt, dass ich gar keine ausreichend hohe therapeutische Dosis des Anticholinergikums geben kann; da bin ich schon mal limitiert.

Mit dem anderen Therapieansatz habe ich die gute Erfahrung gemacht, dass ich eigentlich all diese ganzen Nebenwirkungen nicht habe. Das heißt, Restharn, Obstipation, die die Parkinsonpatienten auch sehr häufig haben, und kognitive Einschränkungen – diese befürchten ja auch die Neurologen und die Geriater – habe ich nicht. Deswegen sehe ich es als eine ziemliche Bereicherung gerade bei den älteren Patienten, zum Beispiel mit Parkinson.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Zum Verfahren: Herr Mayer, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben, aber ich würde gerne erst einmal den Themenkreis abschließen. – Frau Müller, es hatte sich noch Professor Tunn gemeldet. Wollen Sie jetzt zwischen-

fragen oder diese Meldung erst zulassen? – Herr Professor Tunn, wenn Sie sich noch mal äußern würden.

Herr Prof. Dr. Tunn (AGUB der DGGG): Ich möchte das Thema Blasenentleerungsstörung und Überlaufblase doch noch einmal ansprechen und ergänzend zu Professor Jünemann sagen, dass wir schon Patienten unter anticholinergen Therapien mit Harnverhalt sogar klinisch aufnehmen mussten. Das ist ein relevantes Thema, rein pharmakokinetisch ja auch gut zu verstehen. Für die Blasenentleerung brauchen wir halt Parasympathikus, mit dem Ruhigstellen funktioniert das schlechter. Mit einer sympathikomimetischen Therapie beeinflussen wir den Parasympathikus nicht. Sicherlich ist immer das Gleichgewicht zwischen beiden für die Entleerung der Blase ganz wichtig, aber es ist halt rein pharmakokinetisch unter anticholinergem Therapie wesentlich wahrscheinlicher, dass wir eine Entleerungsstörung mit provozieren, was wir bei einem Beta-Sympathikomemetikum eben nicht machen. Das beobachten wir auch, und im klinischen Alltag haben wir viele Patienten, die mit einer kompensierten Entleerungsstörung und einer überaktiven Blase zu uns kommen. Die ersten zwei Monate Therapieerfahrung in diesem Sommer zeigen, dass die Patienten von Mirabegron wirklich profitieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Angermund, wollen Sie ergänzen?

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich würde gern noch etwas ergänzen. Der Wirkmechanismus von Mirabegron ist ja so, dass es nicht auf die Entleerungsphase der Blase einwirkt, und wir haben ja auch als Nebenwirkung der Restharnbildung sehr häufig Harnwegsinfekte. Wir wissen ja, wenn Restharn entsteht, neigen die Patienten eher zu Harnwegsinfekten. Da kommt meines Erachtens ein Problem, mit dem wir immer mehr zu kämpfen haben: Da ist einmal die Entwicklung der multiresistenten Keime, die wir bei Harnwegsinfekten haben, also bei Restharnbildung. Und das andere ist, dass wir oft sehen, dass es, wenn jemand einen Restharn hat und er vielleicht in der Praxis draußen nicht ausreichend kontrolliert wird, als Therapieversagen gewertet wird. Was das heißt, wenn jemand Restharn hat, kann man sich gut vorstellen: Er hat immer wieder etwas in der Blase und hat weiter eine Reizblase, obwohl das Medikament wirkt. Das liegt mir auch am Herzen, dass man gerade wegen der Harnwegsinfektionen, die ja ein zunehmendes, ganz signifikantes Problem bei uns sind, darauf hinweisen sollte, dass Mirabegron nicht auf die Entleerungsphase wirkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Müller, Nachfrage oder weiterer Themenkomplex?

Frau Dr. Chr. Müller: Dazu, einfach noch einmal, um das zusammenzufassen. Nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben – da waren ja ein bisschen unterschiedliche Gewichtungen – würde ich das so verstehen, dass man bezüglich der Inkontinenz sogar mit einem Vorteil bei Mirabegron für Patienten rechnen müsste, die vorher nicht inkontinent waren. Insofern wäre es natürlich dann doch interessant gewesen, wenn man die ganze Population angesehen hätte, wo doch vom Pathomechanismus Grund zur Annahme besteht, dass Patienten, die vorher nur eine Drangsymptomatik haben, aber noch keine Inkontinenz – das wäre so ein bisschen eine Übergangssache –, möglicherweise sozusagen durch eine zu starke Wirkung bei den Anticholinergika eher eine Inkontinenz entwickeln, in welcher Form auch immer, zum Beispiel im Sinne einer Überlaufblase; ich sage das einmal nur so als Anmerkung. Das

spricht für mich eher dafür, dass es eigentlich doch interessant ist, die Gesamtpopulation anzusehen, also nicht bloß diese Gruppe, die zu Beginn schon eine Inkontinenz hatte.

Zu den anderen Punkten, die Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung angesprochen hatten: Diese sind sehr nachvollziehbar und betreffen, denke ich, auch alle ganz wichtige Aspekte. Gerade kognitive Einschränkungen bei den Patienten, Multimedikation, Restharnbildung, Infektionen usw. sind alles Dinge, die sehr interessant sind, und es ist sozusagen eine Vorstellung, wo man sich denkt: Okay, das wirkt so, das müsste/würde man erwarten. – Sie selbst haben es ja auch teilweise gesehen.

Jetzt noch einmal die Frage an den pU: Welche Vorteile, die über Mundtrockenheit hinausgehen, also bzgl. Therapieabbrüche – das war ja auch ein ganz wichtiges Thema –, unerwünschte Ereignisse anderer Natur usw., sehen Sie mit den jetzt hier vorgelegten Daten belegt? Auf der Grundlage müssen wir ja entscheiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war jetzt ein vorgezogenes subjektives persönliches Resümee von Frau Müller. Wer will darauf antworten? - Herr Franzen, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das ist natürlich immer – ich gebe Ihnen recht – die Problematik der klinischen Studien. Vielleicht kann man es am besten am Beispiel der Mundtrockenheit erläutern. Ich glaube, Sie haben es eben auch schon einmal erwähnt.

Einerseits sehen wir ja den deutlichen Vorteil bei der Mundtrockenheit. Wenn man aber den anderen Parameter, der da in diesem Zuge erhoben worden ist – das heißt, wie viele Patienten haben jetzt die Studie abgebrochen wegen der Mundtrockenheit – betrachtet, sehen wir andererseits keinen Unterschied zwischen Tolterodin und Mirabegron. Das ist das, was die Daten erst einmal hergeben.

Ich gebe nur zu bedenken: Letztendlich gibt natürlich so eine Studiensituation nicht den klinischen Alltag wider. Der Patient ist in einer Studie und wird natürlich im Rahmen einer Studie dann doch anders vom Arzt betreut als jemand, der im klinischen Alltag ein Medikament verschrieben bekommt. Die Motivation, die der Arzt in der Betreuung dem Patienten gegenüber aufwendet, indem er ihn während der Studienlaufzeit motiviert, doch seine Medikation weiter zu nehmen, allein schon durch die regelmäßigen Visits, in denen der Patient ja wieder im Studienzentrum gesehen wird und bei denen sozusagen auch eine Interaktion zwischen Arzt und Patient stattfindet, ist natürlich in der Studiensituation eine andere, sodass es nicht verwunderlich ist, dass in so einer Studie die Studienabbruchzahlen wegen Mundtrockenheit möglicherweise sehr viel geringer sind, als es in der klinischen Realität der Fall ist, wo der Patient das Medikament verschrieben bekommt, möglicherweise längere Zeit nicht mehr zum Arzt geht oder möglicherweise bei einem anderen Arzt weiterbetreut wird und und und. Also einfach diese Unterschiede erklären, wie ich glaube, sehr gut, dass auf der einen Seite die Kliniker und auch die Daten, die wir aus der Literatur kennen, klar belegen, dass unter Anticholinergika mindestens ein Drittel der Patienten wegen diesen Nebenwirkungen die Therapie abbrechen, man das aber auf der anderen Seite in so einer Studiensituation nicht so sieht.

Die anderen Parameter sind für mich klinisch alle gut nachvollziehbar; da sehen wir aber in den Studien auch keinen Unterschied. Wir können jetzt also nicht sagen, dass wir durch die Studiendaten belegen können, dass unter Mirabegron weniger Harnwegsinfekte aufgetreten

wären als unter Tolterodin. Die Effekte, die wir durch Daten belegen können, sind also die, die wir im Dossier dargestellt haben.

Wobei es, wie ich glaube, für die Bewertung eines Medikamentes immer zwei Seiten gibt: Das eine sind die klinischen Daten, die durch Studien belegt sind. Wir müssen aber andererseits für die Bewertung immer auch die klinische Realität im Hintergrund haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Franzen. – Herr Mayer, jetzt sind Sie endlich dran. Ich bitte um Nachsicht, aber mir lag daran, den einen Komplex abzuarbeiten.

Herr Dr. Mayer: Einige Sachen sind schon angesprochen worden. Ich möchte es jetzt nur noch einmal resümieren. Auch ich habe jetzt so ein bisschen das Gefühl, dass hier eine gewisse Diskrepanz – das haben Sie ja selber gesagt, Herr Franzen – zwischen der Studie und der Population, mit welcher sie durchgeführt worden ist, und der Realität besteht. Von allen Klinikern haben wir ja unisono quasi ein Loblied auf die Substanz gehört. In der Studie haben wir letztendlich relativ wenige Endpunkte, die diesen Vorteil auch unterstreichen würden. Einerseits mag das auf das mittlere Alter – in der Studie waren die Patienten 60 Jahre alt – zurückzuführen sein; denn die Symptome, so würde ich jetzt sagen, die man im fortgeschrittenen Alter findet, dass die Patienten schon Alzheimer haben, Polypharmazie betrieben wird, sind vielleicht bei Patienten mit einem mittleren Alter von 60 nicht so ausgeprägt wie vielleicht bei den Leuten, die die Kliniker gestellt haben; deren Standardpatient ist ja älter und schon deutlich mit mehr Medikation belastet. Von daher ist das vielleicht der Grund, warum wir hier bei der Mundtrockenheit einen Unterschied haben.

Es wundert mich allerdings, dass hier nirgendwo sonst außer bei der Mundtrockenheit – anticholinerge Symptome sind ja vielerorts zu beobachten – signifikante Unterschiede aufgetreten sind. Zur Obstipation, was ja die zweite häufig genannte, auch von den Klinikern genannte Nebenwirkung ist, sind, soweit ich weiß, im Dossier überhaupt keine Infos dargestellt. Hier ist überhaupt nichts zu beobachten, was ja bei allen Medikamenten ein, ich sage mal, typisches anticholinerges Problem ist. Daher würde ich meine Frage stellen: Ist da wirklich die Studienpopulation adäquat gewählt worden?

Eine zweite Frage habe ich noch an die Kliniker. Vorher wurde, glaube ich, erwähnt, dass es schwer darzustellen wäre, wenn sich im Laufe der Studie eine Inkontinenz entwickelt und wie diese zuzuordnen ist. Gleichzeitig wurde aber während der zwölf Monate Laufzeit der Studie dieser Endpunkt erhoben. Da muss ja auch eine Diskriminierung stattfinden, die dann wohl adäquat akzeptiert wird. Da verstehe ich nicht den Unterschied zwischen „zu Studienbeginn erheben: ja/nein“ und „während der Studie neu auftreten – nicht erkennen oder nicht unterscheiden können“. Meines Erachtens muss das doch auch ein Kliniker, wenn während einer Einjahresstudie so etwas auftritt, unterscheiden können. Wenn nicht, wie konnte er das dann am Anfang bei Einschluss in die Studie?

Das waren jetzt erst einmal meine Fragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also zwei Fragen, zwei Richtungen. Zunächst einmal an den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Franzen, Sie wollen antworten? Okay.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Zur Frage bezüglich der Repräsentativität der Studienpopulation: Das hat man natürlich immer. Die Kliniker – vielleicht können sie gleich

noch einen Kommentar dazu abgeben – neigen natürlich dazu, nicht über 80-jährige Patienten in Studien einzuschließen, wenn nicht das Studienprotokoll zwingend vorsieht, sie dürfen nur Personen in eine Studie einschließen, die älter als 80 sind oder wie auch immer. Im Laufe einer Studie können natürlich viele Dinge passieren; das wissen Sie selber.

Ob unerwünschte klinische Ereignisse, wenn sie denn auftreten, mit der Medikation zu tun haben oder nicht, spielt ja in dem Zusammenhang gar nicht die primäre Rolle. So stimmt es sicherlich, dass das in der Realität behandelte OAB-Kollektiv möglicherweise älter und morbider ist als das, was sich dann wirklich in einer Studie abbildet. Das ist aber, glaube ich, die Realität, die für alle Studien in dieser Indikation so gegeben ist. Sie haben schon recht, möglicherweise ist das ein Grund, warum da ein bisschen eine Diskrepanz ist, sich also die Vorteile, die wir jetzt nach einem knappen halben Jahr Therapie in der Realität sehen bzw. die sich dort zeigen, weitaus größer und gravierender darstellen, als wir es in den klinischen Studien zeigen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Direkte Nachfrage?

Herr Dr. Mayer: Haben Sie denn etwas geplant, was dem dann vielleicht besser Rechnung tragen würde, sprich wie man, wenn Sie jetzt sehen bzw. das Gefühl haben, das Medikament schlägt ein, belegen könnte, dass es auch so ist, indem man etwa im Rahmen von Folgestudien oder Ähnlichem auch fix Patienten einschließt, die scheinbar wirklich hauptsächlich damit behandelt werden, die älter sind, die Polypharmazie betreiben, die eben die Anticholinergika kriegen? Das heißt, das müssten schon deutlich über 60-jährige Patienten sein, die jetzt Antidementiva gehäuft eingesetzt kriegen. Haben Sie da etwas geplant oder läuft da etwas?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Laufen tut oder direkt geplant ist da jetzt noch nichts, aber es wird sicherlich mehrere Studien geben, die bestimmte Patientenkollektive im Auge haben, Patienten mit hoher anticholinergischer Vorlast, neurologische Symptomatik, ältere vielleicht. Aber Sie wissen ja selber, wie lange das dauert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Franzen. – Jetzt ist der zweite Aspekt noch offen, eine Frage an die Kliniker. Professor Jünemann, Sie hatten sich gemeldet, und auch Sie, Herr Professor Hampel.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Einmal zum Thema, warum man was in Studien sieht? – Es ging ja um Non-Inferiority. Man wollte ja nicht zeigen, dass man besser ist als Tolterodin. Wir tun ja im Moment gerade so, als würden wir sagen, Anticholinergika nutzen gar nichts und bringen nichts. Im Gegenteil: Es ist die Standardtherapie schlechthin bei der überaktiven Blase mit hoher Effektivität. Egal, wie es ist, mit allen Nebenwirkungen, Effektivitäten, die mehr oder weniger gut anschlagen, und auch Abbrüchen von Patienten beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen, man darf nicht vergessen, dass alle Studien, ganz gleich welche Präparate es betrifft, immer einen hohen Placeboeffekt zeigen. Herr Franzen hat das schon dargestellt. Das ist im Grunde genommen der Studienbias: weil man sich um den Patienten kümmert, mit ihm redet, ihn wieder einbestellt. Das ist ja nicht der Alltag, leider oder wie auch immer. Letztendlich muss man sagen: Das ist schon einmal ein Effekt, der letztlich mitgetragen werden muss, und der ist durchgängig durch alle Patientengruppen.

Was ich noch einmal betonen möchte, ist: Effekt ist gleich Effekt. Das heißt, wenn wir sehen, dass Mirabegron genauso effektiv ist wie Tolterodin – und Tolterodin war der Marktführer schlechthin, weltweit –, dann muss man sagen, das ist ein hocheffektives Präparat. Wir wissen, dass Tolterodin auch in Head-to-Head-Studien hervorragend abgeschnitten hat. Damit haben wir eine Effektivität, die als sehr hoch angesehen werden muss. Wenn wir dann am Ende abrechnen und fragen: „Wo sind sie denn besser?“, dann lautet die Antwort: Sie sind in zwei Punkten besser, was nicht erstaunlich, sondern erklärbar ist. Das eine ist die Nebenwirkung, aber das andere ist natürlich der ganz andere Wirkmechanismus. Und das ist etwas, das kann man gar nicht genug begründen, und das haben wir auch bei Botulinumtoxin gesehen. Wir haben dann etwas, wo wir dem Patienten oder der Patientin eine Alternative bieten können; das ist auch mehrfach ausgeführt worden.

Es macht ja wenig Sinn, dass wir jemandem, der auf Anticholinergika advers reagiert oder es eben nicht tolerabel empfindet, praktisch das Gleiche noch einmal anbieten, nur in einer anderen Verpackung und mit kleinen Nuancen rechts und links. Vielmehr geht es ja eigentlich darum, etwas anderes zu machen. Im Moment setze ich diese Patienten – ich sage Ihnen also, wie ich bei ihnen reagiere – auf Anticholinergika; die sagen: „Hatte ich schon, habe ich Nebenwirkungen von“, sage ich: „Nehmen Sie sie 14 Tage, setzen wir ab, machen wir Botox“. So läuft das; das ist die klinische Realität. Aber das ist ein invasives Verfahren, und wenn Botox nicht akzeptiert wird, dann brauchen Sie einen Neuromodulator.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Jünemann. – Herr Professor Hampel, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Ich wollte zu Ihnen, Herr Mayer, noch ausführen, dass natürlich auch gewisse Mindestanforderungen kognitiver Art an Studienpatienten zu stellen sind. Die müssen ja ganz anders mitarbeiten, was alleine schon verhindert, dass man die übliche geriatrische Population in Studien einschließt. Ich kann nur das von Professor Jünemann Gesagte unterstreichen: Diese Studienpatienten sind gebiast, zum einen vonseiten des Investigators, der nur die besten Patienten in die Studie reinlassen möchte, zum anderen aber auch durch die Patientencharakterisierung selbst. Nicht jeder Patient ist auch geeignet, in so eine OAB-Studie eingeschlossen zu werden, obwohl unter den ungeeigneten Patienten viele sein mögen, die gleichwohl in der Behandlungsrealität behandlungsbedürftig sind.

Ich wollte noch eine Sache sagen – das hat Frau Angermund schon anklingen lassen hat –: Es gibt eine zunehmende Population von Patienten mit Kontraindikation zu anticholinergen Medikamenten, zum Beispiel Parkinsonpatienten, die zur Behandlung ihres Rigors einen Cholinesterase-Inhibitor einnehmen. Denen dürfen Sie ein Anticholinergikum gar nicht geben. Da kommt dann wieder das, was Herr Jünemann gesagt hat, ins Spiel: Wir haben damit eine wirksame Alternative; ansonsten würden solche Patienten unbehandelt bleiben. Das muss man immer wieder sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Ja, noch einmal eine Nachfrage und dann meine Ursprungsfrage noch einmal gestellt. Das haben wir doch in allen Studien so, dass wir letztendlich die Studienpopulation ein bisschen anders haben. Nur wenn wir sagen, gerade hier sind Effekte hauptsächlich da, gerade hier sehen wir sozusagen gegenüber den althergebrachten Arzneimitteln, eben

den Anticholinergika, einen Vorteil, wo viele ältere Patienten sonst einen Nachteil haben, dann würde ich es schon als sinnvoll erachten, gerade diese Populationen, die ich da als Zielpopulation habe, auch gezielt anzuschauen. Deutschland ist ja genauso wie alle anderen Länder auch mit Überalterung belastet, das heißt, da ist 60 jetzt nicht unbedingt die obere Grenze eines alten Menschen. Ich denke mal, mit 60 fühlen sich viele noch nicht alt.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Hier können wir vielleicht direkt einhaken: Das gibt es ja. Das gibt es jetzt insbesondere für Anticholinergika, weil das Thema „kognitive Funktionseinschränkungen“ sehr heiß diskutiert wird. Sie werden aber sehen, dass diese Studien, die sich speziell mit alten, dementen, fragilen Patienten beschäftigen, nachgeschoben werden. In Zulassungsstudien werden zunächst einmal andere Populationen angeschaut. Aber Sie haben völlig recht: Das ist an sich die Targetpopulation; da wollen wir hin in der therapeutischen Entscheidung, aber das sind meistens Studien der zweiten oder dritten Linie, Phase-III-, Phase-IV-Studien, die aufgelegt werden, um Subpopulationen zu evaluieren. Und wenn es die Firma nicht macht, dann werden wir als Kliniker es machen. Diese Studien werden kommen, und die werden die ideale Population für Mirabegron identifizieren helfen. Aber global – das muss man ja sagen – müssen in ersten Zulassungsstudien so große Fallzahlen erreicht werden, dass sie mit über 80-Jährigen allein gar keine Fälle bekommen würden, die in der Zulassungsstudie dann zu einem positiven Votum führen könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Jünemann, ich habe gesehen, dass Sie eben genickt haben. Für das Protokoll will ich das jetzt nicht festhalten, aber ich habe den Eindruck, dass Sie eben auch zugestimmt haben. Okay. – Herr Mayer, Sie hatten noch eine weitere Frage.

Herr Dr. Mayer: Das war die Ursprungsfrage von mir, und zwar, warum es – ich glaube, das hat Herr Professor Hampel auch vorhin erwähnt – bei Studieneinschluss diese Differenzierung zwischen Dranginkontinenz oder anderer Inkontinenz geben mag, aber es im Laufe der Studie, auch bei dieser Langzeitstudie, dann eventuell schwierig ist, sie zu erheben. Da verstehe ich jetzt nicht so ganz den Unterschied bzw., wo da das Problem läge, im Laufe der Studie das zu identifizieren.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Das liegt im Studiendesign begründet. Am Anfang der Studie ist zur Randomisierung die Abfrage, die Differentialdiagnostik der Inkontinenz intensiver als im Studienverlauf. Danach wird nur noch die Veränderung der Inkontinenzsymptomatik abgefragt, aber nicht mehr die ursprüngliche Zuordnung. Sie können das sowieso nicht hundertprozentig eineindeutig zuordnen, das würde ein zu aufwendiges Studiendesign mit urodynamischen Untersuchungen erforderlich machen, aber Sie können einigermaßen sicher durch einen Fragenkatalog eingrenzen: Handelt es sich hier um eine Belastungsinkontinenz, Urinverlust eher im Rahmen von körperlicher Belastung, oder ist es eher dieses Einnässen auf dem Weg zur Toilette? Das kann man mit Fragen ganz gut herauskitzeln. Im Studiendesign ist so etwas aber nur zu Beginn der Studie vorgesehen, nicht im Verlauf der Studie. So kommt es zustande, dass Sie am Anfang bei der Randomisierung relativ gut einschätzen können: „Handelt es sich hier um eine Überlaufinkontinenz, eine Dranginkontinenz oder eine Belastungsinkontinenz“, im weiteren Verlauf wird das aber einfach durch die fehlenden Fragestellungen, Untersuchungen im Studiendesign zunehmend schwerer. Es ist auch nicht vorgesehen, jedes Mal einen Restharn zu machen,

wenn der Patient sich vorstellt, jedes Mal den ganzen Fragenkatalog abzufragen, um die Inkontinenz wieder differentialdiagnostisch zu evaluieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Tunn.

Herr Prof. Dr. Tunn (AGUB der DGGG): Das ist die eine Seite der Antwort. Die andere ist die Patientin selbst, die ja den Leidensdruck aufgrund der Inkontinenz signalisiert. Ein Großteil der Patienten, die in diese Studien eingeschlossen werden, hat ja nicht ausschließlich eine OAB-Problematik, sondern eine Mischinkontinenz. Die Reizblasenproblematik wird von den Patienten höher bewertet, weil sie nicht gesteuert werden kann. Bei der Belastungsinkontinenz wissen die Patienten: Ich darf nicht schnell laufen; ich darf nicht schwer heben. – Das können sie steuern. Damit hat sie nicht die Wertigkeit. Wenn sie jetzt innerhalb der OAB-Therapie eine Verbesserung der Reizblasensymptomatik erfahren, hat die Belastungsinkontinenz für die Patienten einen neuen Stellenwert und wird auf einmal als schwerwiegend definiert, obwohl sie sich überhaupt gar nicht verändert hat. Das wird dann in den Studienprotokollen auch dementsprechend dokumentiert. Die Ursache dafür, warum sie auf dem Weg zur Toilette Urin verlieren, ist für die Patienten ganz schwer im Fragebogen zu beantworten: Ist es, weil der Druck auf der Blase schon so groß ist, oder ist es, weil ich einfach schnell gelaufen bin auf dem Weg zur Toilette und dadurch eigentlich eine Belastungsinkontinenzproblematik habe? Diese Trennung ist klinisch sehr, sehr schwierig, wenn man so ins Detail gehen möchte, und sie gelingt uns letztendlich auch urodynamisch nur bedingt. Auch das muss man dazu sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Jetzt habe ich auf der Liste Frau Müller und dann Herrn Nickel. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Gerade zu dem Punkt der Pathogenese der verschiedenen Inkontinenzformen, der jetzt relativ extensiv diskutiert wird, wollte ich anmerken, dass für uns hier – das interessiert natürlich Sie als Kliniker, die Sie das behandeln und auch verstehen müssen – eigentlich relevant ist, wie es dem Patienten damit geht. Wenn jemand unter der Therapie sozusagen eine symptomatische Inkontinenz entwickelt, dann wäre es für uns nicht so relevant, ob das nun hauptsächlich eine Stressinkontinenz oder ob es eine Dranginkontinenz ist; das ist sozusagen zweitrangig. Das ist mehr akademischer Natur bzw. wichtig, um zu verstehen, was passiert, aber für uns wahrscheinlich nicht so relevant für die Beurteilung wie das, was Sie eben schon einmal angesprochen hatten, als Sie gesagt haben: Wichtig ist, wie es dem Patienten damit geht. Das ist für uns relevant. Da würden wir dann gerne etwas sehen im Bereich Lebensqualität oder in anderer Art und Weise, wie sich vielleicht auch diese unterschiedlichen Bewertungen von Stressinkontinenz, Dranginkontinenz für den einzelnen Patienten abbilden. Leider sehen wir hier ja nicht die Unterschiede.

Noch einmal eine ganz kurze Frage zu der externen Validität: Sehen Sie einen Unterschied in der Betreuung? Ich meine, die Patienten sind ja randomisiert auf die Studienarme. Sie haben ja gesagt: Sie sind besser betreut, vermutlich deshalb weniger Studienabbrüche unter Anticholinergika, und das sind jüngere Patienten, nicht so viele multimorbide usw. Das scheint erst einmal alles sehr schlüssig. Nun trifft das ja aber doch auf beide Arme zu; die sind ja randomisiert. Wie würden Sie den Unterschied erklären? Das Gleiche könnte man dann ja auch von Mirabegron sagen und postulieren, dass Patienten vielleicht wegen der besseren Betreuung die Therapie nicht abbrechen. Wenn Sie dazu noch einmal Stellung nehmen könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir hatten jetzt so eine Art Statementrunde von Frau Müller, was aber irgendwie zu Reaktionen führen sollte. Jetzt kann man sich dazu melden, und dann kommen wir zur eigentlichen Frage. – Herr Hampel, Sie hatten sich gemeldet, und dann, Herr Franzen, kämen Sie zu der eigentlichen zweiten Frage. – Herr Professor Hampel.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Ich wollte noch einmal kurz auf Ihr Statement antworten, dass sich da kein Unterschied gezeigt hat. Vielleicht hat sich kein Unterschied zwischen Tolterodin und Mirabegron gezeigt, wohl aber gegenüber Placebo. Die Lebensqualität hat sich in beiden Verumarmen deutlich unterschieden vom Placeboarm. Das muss man schon einmal festhalten. Es ist nicht so, als würde das Medikament keine Wirkung in Bezug auf die Lebensqualität entfalten. Es hat die Lebensqualität der Patienten möglicherweise nicht statistisch signifikant stärker verbessert als im Tolterodin-Arm. Das ist aber in einer Non-Inferiority-Studie auch nicht unbedingt zu erwarten. Man wird möglicherweise bei Subpopulationsanalysen dann doch eine stärkere Lebensqualitätsverbesserung nachweisen können. Im Moment, bei diesem heterogenen und selektionierten Patientengut im Studiendesign, ist das nicht aufgetreten; aber das soll nicht heißen, dass hier keine Verbesserung der Lebensqualität eingetreten ist; das ist ja so ein bisschen bei Ihnen herausgekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich nehme das jetzt so zur Kenntnis. Ich will darauf hinweisen: Wir sind hier in einer Anhörung, noch nicht in einer abschließenden Bewertung des Gesamtverfahrens. – Herr Franzen jetzt zu der zweiten Frage.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Noch einmal bezüglich der Studienabbrüche; da ging es ja darum, warum im Tolterodin-Arm trotz der statistisch signifikanten Unterschiede in der Mundtrockenheit, die wir zwischen den beiden Armen sehen, nicht mehr Patienten die Therapie abgebrochen haben. Sie haben natürlich recht, die intensive Betreuung gilt für beide Arme. Aber stellen Sie sich vor, der Patient hat eine Studienmedikation und kommt zum Arzt und sagt: Doktor, eigentlich möchte ich das nicht mehr gern weiternehmen, ich habe da so einen trockenen Mund. – Da weiß der Arzt gar nicht – das ist ja eine verblindete, randomisierte Studie –, ob der Patient Mirabegron oder Tolterodin hat. Natürlich ist der Patient von diesem Arzt ganz anders motiviert und betreut und bleibt dann auf der Therapie. Das heißt: Unter Mirabegron tritt keine Mundtrockenheit auf, da bleibt er auf der Therapie. Unter Tolterodin tritt die Mundtrockenheit auf, er würde in der klinischen Realität vielleicht die Therapie abbrechen, wird aber durch die Motivation des Arztes auf der Therapie gehalten. Am Ende der Studie haben Sie zwar einen deutlichen Unterschied in der Mundtrockenheit, aber in den Studienabbrüchen sehen Sie keinen Unterschied, gerade weil beide Arme gleich intensiv betreut sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich auf der Rednerliste erst Frau Teupen, und dann sind Sie dran, Herr Nickel. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Interessant, was Sie gerade zum Studiendesign erzählt haben. Vielleicht noch einmal eine Frage zur Lebensqualität. Wir wünschen uns aus Patientensicht natürlich eine Verbesserung der Lebensqualität, auch gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Vielleicht noch einmal eine Frage zu der Operationalisierung der Mundtrockenheit. Es steht ja auch im Dossier des IQWiG, dass das nicht a priori geplant worden war. Vielleicht können

Sie dazu noch einmal kurz etwas sagen, wie Sie das operationalisiert und erhoben haben auf welche Zeitpunkte?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Die Patienten wurden während jeder Visite während der Studie nach unerwünschten Ereignissen befragt. Diese wurden dann erhoben und nach den MedDRA-Dictionary codiert. Wir haben dann die sogenannten wesentlichen Preferred Terms, die Mundtrockenheit anzeigen, herausgezogen. Wenn ein Patient Mundtrockenheit hat, dann heißt das, dass er das während der Studie mindestens einmal gegenüber dem Studienarzt angegeben hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen?

Frau Teupen: Vielleicht noch einmal kurz einen Satz von Ihrer Seite dazu: Einfach nur „Ja/Nein“ oder „Intensität“? Ich kenne mich da nicht so gut aus; vielleicht erläutern Sie das noch einmal kurz, wie man das dann misst.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Es ist einerseits dieses Ja/Nein, aber danach wurde dann auch noch nach Intensität gefragt, die in drei Kategorien angegeben werden konnte: mild, moderat und ernst bzw. stark.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, ausreichend?

Frau Teupen: Noch einmal ganz kurz: Wie häufig heißt das, wenn Sie sagen, jeweils bei jeder Visite? Und wie waren die Auswertungen? Immer nach Zeitpunkten, oder haben Sie das für jedes Mal berechnet?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Es wurde natürlich bei jeder Visite gefragt, aber in den Auswertungen ist dann letztendlich nur gezählt worden, bei wie vielen Patienten es mindestens einmal auftrat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Nickel, Sie haben das Wort.

Herr Nickel: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Nebenwirkungen. Die Mundtrockenheit ist ja nur ein Term der SOC „gastrointestinale Nebenwirkungen“. Jetzt hat Herr Mayer auch schon einmal die Frage gestellt, wie es mit den anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen bestellt ist. Da wurde in den Dossiers gar nichts dargelegt, sprich Obstipation, Dyspepsie. Können Sie dazu eine Aussage machen?

Des Weiteren geht es noch einmal um das Studiendesign. Da war auch schon die Nachfrage nach der Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten. Es gibt ja eine Guideline der EMA für die Erstellung von Studien für den urologischen Formkreis; da wird eigentlich gefordert oder empfohlen, eine ausreichend hohe Population von älteren Patienten über 65 oder über 75 einzuschließen. Da wird übrigens auch die Aufnahme der De-Novo-Erscheinung von urologischen Symptomen gefordert. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Die Daten sind ja der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt worden, und die EMA hat sozusagen für die europäische Zulassung die Altersstruktur, die in dieser Population abgebildet worden ist, als ausreichend erachtet.

Die andere Frage war noch bezüglich der Nebenwirkungen. Einige Dinge sind ja im Dossier explizit ausgewertet worden; ich habe es eben schon einmal erwähnt. Also die Harnwegsinfekte sind explizit als sozusagen einzelner Parameter ausgewertet worden. Dort hat sich leider kein Unterschied gezeigt. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind natürlich im Rahmen der normalen Adverse Events abgefragt worden, sind aber jetzt im Dossier, weil sich dort kein Signal gezeigt hat, nicht separat ausgewertet worden, weil dort kein Unterschied feststellbar war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Stölzel, wollen Sie sich noch ergänzend melden? Sie stehen noch auf meiner Liste.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Eine kleine Ergänzung noch: In den Studien waren knapp 10 Prozent der Teilnehmer über 75 Jahre alt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke für den Hinweis. – Frau Dr. Angermund, bitte.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich möchte aus meiner klinischen Erfahrung etwas zur Obstipation sagen. Die Patienten mit der hohen anticholinergen Last wegen der Poly-medikation sind für mich die First-Line-Patienten, die Mirabegron bekommen, weil ich, wenn ich ihnen zusätzlich noch ein anticholinerges Medikament gebe, die Obstipation, die sie schon primär haben, ja noch verstärken würde. Da habe ich sehr gute Erfahrungen gerade bei den Patienten mit den Charakteristika „älter“, „Parkinson“ und „Polymedikation“. Also die Obstipation spielt da wirklich eine Rolle, indem sie nicht dementsprechend zum Vorschein kommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Ergänzung. – Herr Professor Jünemann, ich glaube, das hatten Sie auch schon mal so angesprochen, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage zu den kardialen unerwünschten Ereignissen. Es werden ja in der Fachinformation auch angegeben: Vorhofflimmern und eben Tachykardien. Könnten Sie dazu noch etwas sagen? – Es erklärt sich ja auch durch den Wirkmechanismus Ihres Präparats.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Wie in der Fachinformation angegeben, würden wir nicht empfehlen, einem Patienten, der ein unbehandeltes Vorhofflimmern hat, mit Mirabegron zu behandeln. Aber wenn man sich in der klinischen Anwendung an die Indikation hält, wie es in der Fachinformation steht, sehen wir dort keinerlei Problematik.

Vielleicht könnten die Kliniker noch sagen, ob sie kardiale Nebenwirkungen beobachtet haben. Wir haben im Rahmen der Studien da kein Signal detektieren können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich jetzt Professor Jünemann gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Nur zur Klärung. Also bis dato sind, weil wir es nicht machen, weil wir niemanden mit Vorhofflimmern – ich jedenfalls habe es bisher nicht getan –, mit Mirabegron behandeln, keine Nebenwirkungen in dieser Hinsicht detektiert worden. Ich weiß nicht, wie das bei den anderen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Angermund.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich erinnere mich aus der klinischen Erfahrung explizit an eine Patientin, die bei mir mit Vorhofflimmern behandelt worden ist. Da haben wir Rücksprache mit dem Kardiologen gehalten, und der sah keine Bedenken, und die Patientin hat es sehr gut vertragen, hat einen guten Benefit gehabt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, nehmen wir so zu Protokoll. – Ich schaue in die Runde: Ich habe den Eindruck, dass wirklich alle Themen erschöpft aus- und nachgefragt worden sind. Es gibt momentan keine weiteren Fragen mehr.

Jetzt von mir aus die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Herr Tuschl, Sie kennen das Verfahren hier, es gibt die Gelegenheit für eine abschließende kurze Endstellungnahme. Ich weiß nicht, ob es von Ihnen gewünscht ist. Wenn ja, wer macht es, Herr Professor Franzen oder Sie? Wenn, wäre jetzt die Gelegenheit. Meine Bitte wäre nur, nicht den ganzen Bogen noch einmal total über eine Stunde zu spannen, sondern ein kurzes Resümee aus Ihrer Sicht zu machen. – Herr Professor Franzen, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Keine Sorge, ich werde jetzt nicht die ganze Anhörung rekapitulieren. Einen Aspekt möchte ich noch einmal herausstreichen, der, glaube ich, auch hier heute sehr wichtig geworden ist. Es ist immer eine große Diskrepanz zwischen dem, was wir im klinischen Alltag sehen, und dem, was in den Studien abgebildet wird. Ich verstehe, dass dieses Verfahren natürlich so aufgesetzt ist bzw. dieses Verfahren von seiner Logik her so funktioniert, dass der Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten belegt werden muss. Ich denke aber, zumal wir jetzt auch die vom IQWiG geforderten, die vermeintlich fehlenden Daten nachgereicht haben, dass der Grund, warum quasi eine ausreichende Bewertung von Mirabegron durch das IQWiG nicht erfolgen konnte, unserer Meinung nach nicht mehr gegeben ist. Da wir ja einen positiven Effekt von Mirabegron im Bereich der Mundtrockenheit durchaus nachweisen können, und sich, auch wenn wir einige Benefits, die wir im klinischen Alltag sehen, durch unsere Studiendaten nicht belegen können – wir haben ein bisschen diskutiert, woran das möglicherweise liegen könnte –, genügend positive Effekte durch die Studiendaten zeigen lassen, gehen wir davon aus, dass es ausreichend ist, um Mirabegron einen Zusatznutzen zuzuerkennen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Franzen. – Zwei Bemerkungen von mir aus dazu – damit will ich natürlich kein Ergebnis insinuieren –: Erstens. Wir haben heute bewusst eine Anhörung durchgeführt, und ich gehe davon aus, dass alle genannten Aspekte, auch die nachgelieferten Daten, noch einmal in der weiteren Beratung thematisiert werden. Und zum zweiten mein Hinweis darauf – Thema Studienlage ist das eine –, dass die Anhörung nicht ohne Grund dazu diente, insbesondere auch die Kliniker zu Wort kommen zu lassen. Das Ganze wird dann ja praktisch in einem Bild zusammengebunden.

Jedenfalls bedanke ich mich bei allen Anwesenden, insbesondere bei den Gästen, für die Teilnahme an der Anhörung. Ich würde sie dann – ich sehe keine Bemerkungen mehr, keine Fragen mehr – offiziell auch schließen.

Ich bedanke mich für die Teilnahme und wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. – Schönen Dank.

Schluss der Anhörung: 11.25 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

Vorgang: 2013-B-024 Mirabegron

Stand: 08.04.2013

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

Mirabegron

Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz bei überaktiver Blase (ÜAB)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Flavoxat, Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin, Solifenacin, Trospiumchlorid, Darifenacin, Fesoterodin
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Beckenbodentraining ist bei Harninkontinenz verordnungsfähig
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirabegron ATC Name	Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) auftreten können.
Flavoxat G04BD02 Spasuret®	Zur symptomatischen Behandlung von Pollakisurie, imperativem Harndrang und Dranginkontinenz
Oxybutynin G04BD04 Dridase®	Zur symptomatischen Behandlung der Überaktivität des Detrusors (Harnblasenmuskels; idiopathische oder neurogene Detrusorüberaktivität), mit den Symptomen Pollakisurie, Nykturie, imperativem Harndrang und Drang-Inkontinenz.
Propiverin G04BD06 Propiver®	Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrang bei Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • idiopathischer Detrusorhyperaktivität (überaktiver Blase) oder • neurogener Detrusorhyperaktivität (Detrusorhyperreflexie) durch Rückenmarkschädigungen, z. B. Querschnittslähmung oder Meningomyelozele.
Tolterodin G04BD07 Detrusitol®	Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können.
Solifenacin G04BD08 Vesikur®	Symptomatische Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können.
Trospium G04BD09 Spasmex®	Zur Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz.
Darifenacin G04BD10 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.

Fesoterodin G04BD11 Toviaz®	Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und verstärktem Harndrang, wie es bei erwachsenen Patienten mit einem Syndrom der überaktiven Harnblase auftreten kann.
-----------------------------------	---

Quellen:

AMIS-Datenbank,

Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2012-A-016 (überaktive Blase)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel

bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin

Datum: 9.04.2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt:

Indikation für die Recherche:	6
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	6
Nicht betrachtete Therapieoptionen:	6
Systematische Recherche:	7
Ausgewählte Auszüge aus der in diesem Dokument vorliegenden gesamten Evidenzsynopse	8
Cochrane Reviews	11
Systematische Reviews	27
Leitlinien	34
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2012-10-A-016 (Wirkstoff Mirabegron):	47
Cochrane Library am 19.03.2013	47
MEDLINE (PubMed) am 19.03.2013	47
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2012-B-042 (Wirkstoff MK4618):	48
Cochrane Library am 28.08.2012	48
MEDLINE (PubMed) am 28.08.2012	48
MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.08.2012	49
Literatur:	50

Indikation für die Recherche:

Überaktive Blase

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

- a) Nichtmedikamentöse (konservative) Therapien
- b) medikamentöse Wirkstoffe: Flavoxat, Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin, Solifenacin, Trospium, Darifenacin, Fesoterodin

Nicht betrachtete Therapieoptionen:

- Elektrostimulation nicht betrachtet, da erst die 3. Behandlungsstufe lt. AWMF-Leitlinie und lt. z.B. amerikanischer AUA-Leitlinie

6

- Chirurgische Interventionen nicht betrachtet, da erst die 6. Behandlungsstufe lt. AWMF-Leitlinie
- Botulinum-Toxin: off-label

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*überaktive Blase*“ durchgeführt (Recherche am **19.03.2013** abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff MK-4618 (Stand August 2012, Suchzeitraum 2007-2012). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update Recherche ergab **50** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **5** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **15** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

BT bladder training
 ER Extended-release
 OAB over active bladder
 PFMT pelvic floor muscle training
 PTNS posterior tibial nerve stimulation
 SUI Stress urinary incontinence
 UI Urinary Incontinence
 UUI Urgency urinary incontinence

Ausgewählte Auszüge

aus der in diesem Dokument vorliegenden gesamten Evidenzsynopse

I. EAU guidelines on urinary incontinence (Thuroff et al Eur Urol 2011)

aus dem Kapitel der Leitlinie "Comparison of antimuscarinic agents":

1. Studien und deren Methodik

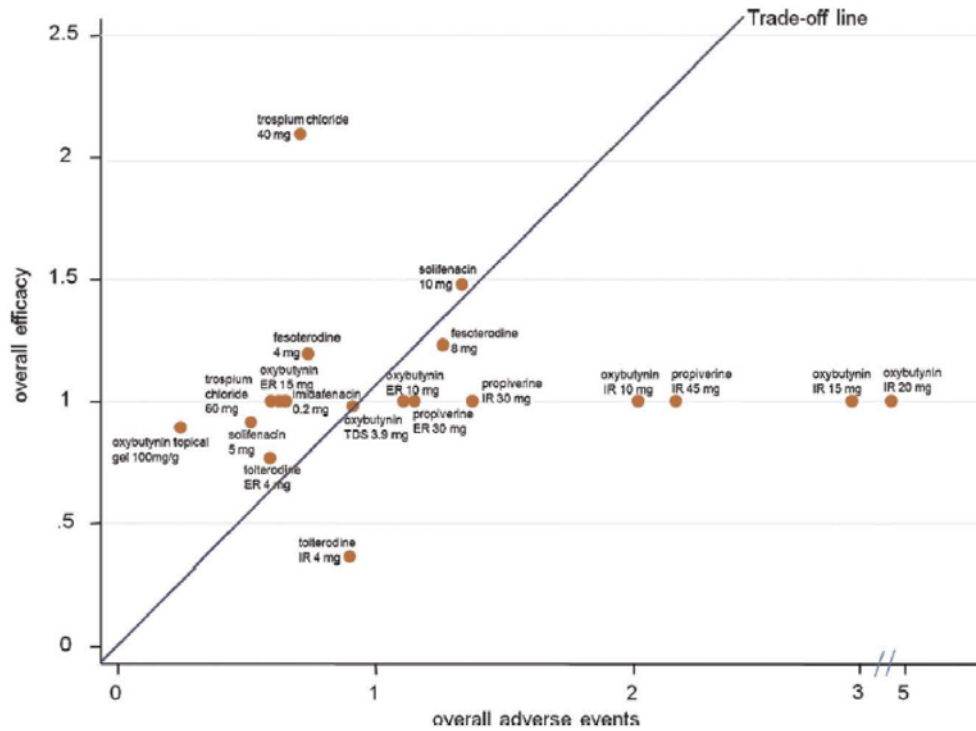
- There is a considerable body of evidence covering this question, comprising over 40 RCTs and five systematic reviews. Nearly all the primary studies have been funded and sponsored by the manufacturer of the newer drug under evaluation, which forms the experimental arm of the RCT. It was noted that upward dose titration is often included in the protocol for the experimental arm, but not for the comparator arm.
- In general, these studies have been designed for regulatory approval. They have a short treatment duration of typically 12 weeks and a primary outcome of a change in OAB symptoms rather than a cure of, or an improvement in, UUI, which were generally analysed as secondary outcomes. It is therefore difficult to use the results from these trials in daily clinical practice to select the best first-line drug or second-line alternative following the failure of initial treatment. A quality assessment carried out as part of the most recent systematic review found that all the trials were of low or moderate quality.

2. Evidence summary:

- There is no consistent evidence that one antimuscarinic drug is superior to an alternative antimuscarinic drug for cure or improvement of UUI (Level of evidence: 1a)
- Fesoterodine, 8 mg daily, is more effective than tolterodine ER, 4 mg daily, for cure and improvement of UUI. (Level of evidence: 1b)
- ER and once-daily formulations of antimuscarinic drugs are generally associated with lower rates of dry mouth than IR preparations, although discontinuation rates are similar. (Level of evidence: 1b)
- Oxybutynin IR or ER shows higher rates of dry mouth than the equivalent formulation of tolterodine. (Level of evidence: 1a)
- There is no evidence that any particular antimuscarinic agent is superior to another for improvement in QoL. (Level of evidence: 1a)

II. Trade-off Analyse zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Aus: Buser N, Ivic S, et al. Efficacy and adverse_events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. Eur Urol 2012; 62 (6): 1040-60.



(IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal)

Diese Analyse ergibt sich nicht aus direkten Vergleichen der Wirkstoffe, zur Methodik, siehe unter entsprechendem Systematischen Review

III. direkte Vergleiche der Wirkstoffe:

Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin, Trosipium, Fesoterodin

(mit den meisten Angaben bzw. Vergleichen im Cochrane Review Madhuvrata, 2012)

Abkürzungen

k.A keine Angaben in Review
St Studien

Wirkstoffe

Feso Fesoterodin
Oxy Oxybutynin
Solif Solifenacin
Tolt Tolterodin
Trop Trosipium

Endpunkte

C Cure
I Improvement
QoL Lebensqualität
LE Leakage episodes

Nebenwirkungen

TM Trockener Mund
Abbr Studienabbrüche

↓ / ↑ / ↔ statistisch signifikante Verminderung /
bzw. Erhöhung / nicht signifikant

Ergebnisse zu den vorhandenen direkten Vergleichen der 5 Wirkstoffe

(die Aussage zur Signifikanz gilt für den links in der Zeile gelisteten Wirkstoff jeweils im Vergleich zu dem in der Spalte genannten Wirkstoff)

	Feso	Oxy	Solif	Tolt	Trop
Feso		k.A.	k.A.	3 Studien C or I ↑ LE ↑ QoL ↑ TM ↑ Abbr ↑	keine verwertbaren Daten aus Studien
Oxy			1 Studie keine Wirk- samkeitsdaten berichtet TM ↑ Abbr ↑	C or I (5 St) ↔ LE (7 St) ↔ QoL (2 St) ↔ TM (8 St) ↑ Abbr (10 St) ↑	C or I (2 St) ↔ LE (1 St) ↔ QoL (0 St) TM (4 St) ↑ Abbr (3 St) ↑
Solif				C or I (2 St) ↑ LE (3 St) ↑ QoL (4 St) ↑ TM (5 St) ↔ Abbr (4 St) ↓	k.A.
Tolt					keine verwertbaren Daten aus Studien
Trop					

Cochrane Reviews

<p>Alhasso et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews.</p>	<p>Authors' Conclusions The use of anticholinergic drugs in the management of OAB is well established. The limited evidence available suggests that there will be more improvement of symptoms during treatment when (a) anticholinergics are used rather than bladder training, and (b) anticholinergics are combined with bladder training rather than using either modality on its own. There was not enough evidence with which to assess whether symptomatic improvement is sustained after stopping either treatment. This is important because the aim of bladder training is to achieve long-term improvement. Anticholinergic treatment has well recognised side-effects, such as dry mouth, and these are not uncommon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The review was characterised by having few, and generally <u>small, trials of moderate quality in each comparison</u>. Some of the trials included patients with idiopathic OAB, with clear exclusion of those with neurological diseases, but others did not clearly report such exclusions. This in itself could result in interpretation difficulties, given that it is known that neuropathic bladders respond differently to anticholinergic drugs. • There is limited evidence to suggest that during treatment anticholinergic medication alone is better than bladder training (BT) alone. Data describing subjective cure were, however, only reported in two trials and did not show a consistent pattern. • There were too few data to draw any conclusions about various electrical stimulation modalities compared with drugs. • The combination of bladder training and biofeedback-assisted PFMT (see table 'Characteristics of included studies' for a detailed description of the technique) was compared with an anticholinergic drug alone in one trial by Burgio 1998. Although there was no apparent difference in cure rates, the data did suggest greater improvement in the combination group. <p><u>Fragestellungen des Reviews:</u> To compare the effects of various anticholinergic drugs with various non-pharmacologic therapies for idiopathic overactive bladder syndrome in adults. Einzelne Vergleiche des Reviews:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticholinergic drugs versus bladder training. 2. Anticholinergic drugs versus pelvic floor muscle training (PFMT) alone. 3. Anticholinergic drugs versus electrostimulation [nicht betrachtet, da Elektrostimulation erst die 3. Behandlungsstufe lt. AWMF und z.B. amerikanischer AUA-Leitlinie sind]. 4. Anticholinergic drugs versus surgery. [nicht betrachtet, da Chirurgische Interventionen erst die 6. Behandlungsstufe lt. AWMF-Leitlinie sind] 5. Anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus non-drug therapies alone.
--	---

	<p>6. Anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus anticholinergic drugs alone.</p> <p>7. Anticholinergic drugs versus combination non-drug therapies</p> <p><u>Methodik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> All randomised, controlled trials of treatment with anticholinergic drugs for overactive bladder syndrome or urge urinary incontinence in adults, in which at least one management arm involved a non-drug new therapy. Trials amongst patients with neuropathic bladder dysfunction were excluded. Für alle Fragestellungen: 13 trials with 1770 participants; Treatment duration 3 to 12 weeks, one trial with a follow-up analysis at 24 weeks after starting treatment primary measure of outcome was the number of participants whose symptoms were not 'cured' while on treatment Weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Participants' observations (self-reported, subjective, Definitions based on criteria reported for each trial) Quantification of symptoms (e.g. Number of pad changes over 24 hours) Clinician's observations Quality of life Adverse events <p>Die genannten Endpunkte werden im Folgenden nur berichtet, falls hierzu Daten im Review vorhanden waren.</p> <p><u>Ergebnisse zu den relevanten Fragestellungen (s.o.):</u></p> <p>1. Anticholinergic drugs versus bladder training. Six trials assessed various anticholinergics versus bladder training (oxybutynin, Collas 1994 (N=57); oxybutynin, Colombo 1995 (N=81, women); probantheline, Macaulay 1988 (N=50); oxybutynin, Milani 1987 (N=81, women); tolterodine, Park 2002 (N=74, women); and oxybutynin, Szonyi 1995 (N=60)).</p> <ul style="list-style-type: none"> Data describing cure rates during and after treatment were only available from two of the six trials (56 people). They tended to favour the anticholinergic groups but the differences were not statistically significant: <u>not cured during treatment</u> 7 out of 28 versus 14 out of 28 (RR 0.52; 95% 0.26 to 1.04; P = 0.07) (Colombo 1995; Macaulay 1988); <u>not cured after treatment</u> 9 out of 28 versus 16 out of 28 (RR 0.56, 95% CI 0.29 to 1.09, P = 0.09) (Colombo 1995; Macaulay 1988). In the latter comparison there was statistical heterogeneity- one trial suggested no difference whereas the other favoured anticholinergics. Data describing subjective improvement during treatment were available for all six trials (288 participants). Fewer in the anticholinergic group did not improve during treatment (61 out of 142 versus 86 out of 146, RR 0.73, 95% CI 0.59 to 0.90, P = 0.004, Comparison 01.03). No data were available describing improvement after stopping treatment nor about nocturia, incontinence episodes or pad tests.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events and withdrawal All three trials (Colombo 1995;Milani 1987; Park 2002) reporting this outcome found more adverse events in the anticholinergic groups (overall 38 out of 100 versus 2 out of 100, RR 13.10, 95% CI 4.18 to 41.03, P < 0.001). Data on withdrawals from treatment were available for only one trial (Colombo 1995): four out of 42 in the anticholinergic group compared with 2 out of 39 in the bladder training group withdrew from treatment. <p>2. Anticholinergic drugs versus pelvic floor muscle training alone. No eligible trials were identified.</p> <p>5. Anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus non-drug therapies alone. Two trials assessed a combination of an anticholinergic drug with bladder training versus bladder training alone (tolterodine, Park 2002 (N=74, women); and oxybutynin, Szonyi 1995 (N=60)).</p> <ul style="list-style-type: none"> • In one small trial, the data were too few to assess differences in cure rates (Szonyi 1995). • subjective improvement, the overall effect in the two small trials was in favour of a combination of an anticholinergic with bladder training compared with bladder training alone (RR 0.55, 95% CI 0.32 to 0.93). • The percentage change from baseline in the number of voids per day for the anticholinergic plus bladder training and bladder training alone arms were 32.6% and 27.1% respectively, but statistical analysis was not possible (Park 2002). • Similarly, the percentage change in the sensation of urgency from baseline for the same groups was reported as 63.2% and 48.4% respectively (Park 2002). • Adverse events and withdrawals In one small trial (Park 2002) there were 7 out of 26 adverse events in the combination (anticholinergic plus bladder training) group compared to 0 out of 24 with bladder training alone. Adverse events were mainly drymouth, blurred vision, heartburn, constipation and dry skin. <p>6. Anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus anticholinergic drugs alone. <u>(a) in combination with bladder training:</u> Two trials addressed this comparison (Park 2002(N=74, women); Mattiasson 2003 (N=501)): both trials compared tolterodine 4 mg daily in combination with bladder training with tolterodine alone.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although both trials favoured the combination, there was no statistically significant difference in subjective improvement between combination treatment (anticholinergic plus bladder training) versus the anticholinergic drug alone (RR 0.81, 95%CI 0.61 to 1.06, P = 0.13) • In one trial (Mattiasson 2003), the percentage change in incontinence episodes per day from baseline was reported as 87% for the anticholinergic plus bladder training arm and 81% for the anticholinergic arm. • Adverse events and withdrawals
--	--

	<p>The proportion of people experiencing adverse events was similar in both groups (RR 0.94, 95% CI 0.83 to 1.07) (Mattiasson 2003; Park 2002).</p> <p><u>(b) in combination with pelvic floor muscle training (PFMT):</u> One trial assessed tolterodine versus PFMT plus tolterodine (Millard 2004 (N=475)).</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was no statistically significant difference between the groups in terms of subjective improvement when PFMT was added to anticholinergic treatment • There were also no statistically significant differences in the number of incontinence episodes per day or urinary frequency, but there were fewer reports of the sensation of urgency with tolterodine alone (MD 0.6, 95% CI 0.10 to 1.10, Comparison 02.11) (Millard 2004) compared with the drug supplemented with PFMT. <p>7: Anticholinergic drugs versus combination non-drug therapies One small trial (Burgio 1998 (N=197, women)) compared oxybutynin 7.5 mg daily with the combination of biofeedback-augmented pelvic floormuscle training and bladder training.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was no statistically significant difference in subjective cure rates between combination therapy and anticholinergic drug alone. • However, for subjective improvement, the overall effect favoured the combination (bladder training plus PFMT) therapy (RR 2.42, 95%CI 1.00 to 5.85). • There were fewer incontinence episodes per day in the combination therapy group compared with the anticholinergic drug alone (MD 0.41, 95% CI 0.03, 0.79).
<p>Hederschee et al.. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011</p>	<p>Women of all ages with Stress UI, Urgency UI or Mixed UI included</p> <p>Nur zwei Studien für Subgroup analysis nach Type of incontinence (urgency urinary incontinence, UUI): Wang 2004 mit OAB), andere Studie neurogene Störung.</p> <p>Wang 2004 (low risk of bias RCT)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PFMT (n=40 women). 2. PFMT + clinic biofeedback (BF) (n=38 women) <p>Primary endpoint: 12 weeks.</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (King's Health Questionnaire, KHQ): alle 9 Domänen nicht signifikante Ergebnisse • Women's perception of change in incontinence - not cured or improved: 21/34 (PFMT + BF) vs. 24/34 (PFMT), RR = 0.88 [0.62, 1.23]
<p>Madhuvrata et al.. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane</p>	<p><u>Dargestellte Fragestellung aus Review:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A particular anticholinergic drug versus another in the management of overactive bladder symptoms.

<p>Database of Systematic Reviews 2012</p>	<p>Methodik:</p> <p>All randomised, controlled trials of of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder symptoms or detrusor overactivity. adult men and women with a symptomatic diagnosis of overactive bladder syndrome.</p> <p>Although people with neurological disorders cannot, by definition, have overactive bladder syndrome, they often experience overactive bladder symptoms secondary to their neurologic disease and are offered anticholinergic drugs. Therefore, trials that recruited people with neurologic disorders complaining of overactive bladder symptoms or with a diagnosis of neurogenic detrusor overactivity, or both, were included.</p> <ul style="list-style-type: none"> • primary measure of outcome: Condition-specific quality of life (e.g. Incontinence Impact Questionnaire) (Shumaker 1994), generic quality of life, and psychosocial measures. • Weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Participants' observations (e.g. symptom scores, perception of cure or improvement, satisfaction with outcome, subjective, Definitions based on criteria reported for each trial) Quantification of symptoms (e.g. number of leakage episodes, frequency, urgency and volume (urinary diary).) Clinician's observations (e.g. urodynamic measures (such as maximum cystometric capacity) and clinical findings) Adverse events <p>Die genannten Endpunkte werden im Folgenden nur berichtet, falls hierzu Daten im Review vorhanden waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Included studies <ul style="list-style-type: none"> 86 trials, 70 parallel and 16 cross-over design, including a total of 31,249 adults, 22,996 women and 5426 men (note: some trials did not report by gender). Sample sizes ranged from 10 (Di Stasi 2001a) to 2417 (Kaplan 2010). Data were available for the quantitative synthesis from 158 reports of 68 studies. Cross-over studies did not present data in a way that could be included in the metaanalyses. Twenty-nine collected quality of life data (the primary outcome measure) using validated measures, but only 15 reported useable data. • Sensitivity analysis was performed by excluding studies comparing different preparations (extended release and immediate release) and different routes of administration of anticholinergics. <p>Ergebnisse zur relevanten Fragestellung:</p> <p>1. A particular anticholinergic drug versus another in the management of overactive bladder symptoms.</p> <p>Treatment duration ranged from two weeks to three months in nearly all studies, with a median length of three months. The exceptions were one trial that investigated the effect of a single dose (Froehlich 1998), one trial that had a treatment period of one week (Chapple 2005c) and two studies that had treatment periods of one year or more (Hofner 2000; Salvatore 1995).</p> <p>Sixteen trials reported outcomes of interest but no useable data</p>
--	---

	<p>were provided (Bagger 1985; Burton 1994; But 2010; Chaliha 1998; Chapple 2002; Chapple 2007; Davila 2001a; Di Stasi 2001a; Di Stasi 2001b; Leung 2001; Massey 1986; Osca 1997; Salvatore 1995; Stohrer 2002; Wehnert 1992; Zeegers 1987). Due to deficiencies in data reporting (for example point estimates without measures of variation) many trials contributed little or no data to the review. The lack of similarity in measures limited the possibilities for combining data from individual trials. The primary outcome of interest in the review was quality of life (QoL). Validated incontinence specific quality of life measures were reported by 29 trials (Barkin 2004; But 2010; Chapple 2002; Chapple 2004b; Chapple 2004c; Chapple 2005b; Chapple 2007; Choo 2008; Davila 2001a; Dmochowski 2003; Fader 2007; Herschorn 2009; Herschorn 2010; Ho 2010; Homma 2002; Homma 2006; Homma 2008; Homma 2009; Junemann 2005; Junemann 2006; Kaplan 2010; Leung 2001; Minassian 2007; Nitti 2005; Nitti 2007; VanKerrebroeck 2001; Yamaguchi 2007; Yamanishi 2009; Zellner 2007) of which only 15 reported useable data.</p> <p><u>Oxybutynin versus:</u></p> <p>(a) <u>tolterodine</u> Thirteen parallel arm studies: Abrams 1998; Altan-Yaycioglu 2005; Appell 2001; Diokno 2003; Dmochowski 2003; Drutz 1999; Homma 2002; Lee 2001; Leung 2001; Malone-Lee 2001b; Qiu 2002; VanKerrebroeck 1997; Xia 2001a),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxybutynin versus Tolterodine: there were no statistically significant differences for quality of life, patient reported cure or improvement, leakage episodes or voids in 24 hours, • but fewer withdrawals due to adverse events with tolterodine (risk ratio (RR) 0.52, 95% confidence interval (CI) 0.40 to 0.66, data from eight trials) and less risk of dry mouth (RR 0.65, 95% CI 0.60 to 0.71, data from 10 trials). <p>(b) <u>tropium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Two trials reported data on cure or improvement (Hofner 2000; Zellner 2007). There was no statistically significant difference between the groups (RR 1.00, 95% CI 0.90 to 1.11). • Quantification of symptoms: Zellner et al. (Zellner 2007) reported on change from baseline in leakage episodes in 24 hours and micturition in 24 hours at end of treatment. None of the results were statistically significant at 12 weeks. • Clinician measures: Three trials reported maximum cystometric capacity (Froehlich 1998; Madersbacher 1995; Osca 1997) and two trials reported residual volume at the end of treatment (Froehlich 1998; Madersbacher 1995). There was no statistically significant difference between the groups for either comparison. The confidence intervals for both outcomes were wide. • Adverse events: Three trials reported on withdrawals due to adverse events (Hofner 2000; Madersbacher 1995; Zellner 2007) with significantly fewer withdrawals in the tropium group (RR 0.66, 95% CI 0.48 to 0.91). The result reflected the higher weighting given for the larger Zellner trial. Four trials reported data on dry mouth (Hofner 2000; Madersbacher 1995; Osca 1997; Zellner 2007); the meta analyses showed a statistically
--	--

	<p>significant result favouring trospium (RR 0.64, 95% CI 0.52 to 0.77).</p> <p>(c) <u>propantheline</u> (Gajewski 1986; Thuroff 1991), → in D nicht zugelassen</p> <p>(d) <u>propiverine</u> (Madersbacher 1999; Stohrer 2002),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quantification of symptoms: One trial (Stohrer 2002) reported data on change from baseline leakage episodes and micturitions in 24 hours, with no significant difference between the groups at three weeks • Clinician measures: The combined data from two trials did not show any statistically significant difference in maximum cystometric capacity post-treatment (WMD -6.42, 95% CI -33.94 to 21.10) or residual volume at the end of treatment (WMD 1.65, 95% CI -2.73 to 6.03) • Adverse events: The combined data showed no statistically significant difference (RR 1.78, 95% CI 0.91 to 3.50) between the groups for withdrawals due to adverse events at three to four weeks. Meta-analysis of data from two trials found statistically significantly fewer reports of drymouth in those taking propiverine at three to four weeks (RR 0.77, 95% CI 0.65 to 0.90) <p>(e) <u>solifenacin</u> (Herschorn 2010).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Wirksamkeitsdaten berichtet. • The withdrawals due to adverse events and dry mouth were statistically significantly lower in the solifenacin group. <p><u>Tolterodine versus:</u></p> <p>(a) <u>oxybutynin</u> (see above).</p> <p>(b) <u>solifenacin</u> (Chapple 2002; Chapple 2004b; Chapple 2005b; Choo 2008; Ho 2010), all favouring solifenacin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • there were statistically significant differences for quality of life (standardised mean difference (SMD) -0.12, 95% CI -0.23 to -0.01, data from three trials), • patient reported cure or improvement (RR 1.25, 95% CI 1.13 to 1.39, data from two trials), • leakage episodes in 24 hours (weighted mean difference (WMD) -0.30, 95% CI -0.53 to -0.08, data from four studies) urgency episodes in 24 hours (WMD -0.43, 95% CI -0.74 to -0.13, data from four trials) • There was no difference in withdrawals due to adverse events and dry mouth but after sensitivity analysis dry mouth rates (RR 0.69, 95% CI 0.51 to 0.94) were statistically significantly lower with solifenacin when compared to immediate release (IR) tolterodine. <p>(c) <u>propiverine</u> (Junemann 2005):</p> <ul style="list-style-type: none"> • QoI was comparable between the groups • no statistically significant difference in the change from baseline in leakage episodes per 24 hours, incontinence per 24 hours and urgency episodes per 24 hours between the groups
--	---

	<p>(d) <u>fesoterodine</u> (Chapple 2007; Herschorn 2009; Kaplan 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> statistically significantly better QoL with 8mg of fesoterodine compared to ER tolterodine (SMD -0.20, 95% CI -0.27 to -0.14) statistically significantly higher patient reported cure or improvement with fesoterodine 8 mg (RR 1.11, 95% CI 1.06 to 1.16) statistically significantly lower end of treatment leakage episodes per 24 hours (WMD -0.19, 95% CI -0.30 to -0.09) (Analysis 1.4), micturition per 24 hours (WMD -0.27, 95% CI -0.47 to -0.06) (Analysis 1.5) and urgency per 24 hours (WMD -0.44, 95% CI -0.72 to -0.16) (Analysis 1.6) favouring fesoterodine 8mg. There was statistically significant heterogeneity in the analysis of end of treatment urgency per 24 hours. This appeared to be due to the Chapple trial and the reason for heterogeneity could not be explained. significantly higher withdrawals due to adverse events (RR 1.45, 95% CI 1.07 to 1.98) and dry mouth (RR 1.80, 95% CI 1.58 to 2.05) with fesoterodine 8 mg. <p>(e) <u>trospium</u> (Junemann 2000): Abstract only, No useable data were published.</p> <p>(f) <u>darifenacin</u> (Romanzi 2005): Abstract only, No useable data were published.</p> <p><u>Propiverine versus:</u></p> <p>(a) <u>solifenacin</u> (Yamaguchi 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> QoL: No data were reported but the article stated that there was no statistically significant difference between the groups except for severity domain, where there was a significantly greater reduction with solifenacin 10 mg than with propiverine 20 mg. no difference in patient reported cure or improvement. no statistically significant difference between the groups but wide confidence intervals for the change in number of leakage episodes, change in number of micturitions per 24 hours and change in urgency per 24 hours. no significant difference in the number of withdrawals due to adverse events. Dry mouth rates were significantly lower in the solifenacin group <p>(b) <u>imedafenacin</u> (Homma 2009): → in D nicht zugelassen</p> <p><u>Solifenacin versus:</u></p> <p>(a) <u>oxybutynin</u> (see above), (b) <u>tolterodine</u> (see above), (c) <u>propiverine</u> (see above), and (d) <u>darifenacin</u> (But 2010): Abstract only, No useable data were published.</p>
Nabi et al. Anticholinergic drugs	<u>Methodik:</u> Sixty-one trials, 42 with parallel-group designs and 19 crossover

<p>versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006</p>	<p>trials were included (11,956 adults). Most trials were described as double-blind but were variable in other aspects of quality. The crossover trials did not present data in a way that allowed inclusion in the meta-analysis.</p> <p>All randomised, controlled trials were placebo controlled.</p> <p>Nine medications were tested: darifenacin; emepronium bromide or carrageenate; oxybutynin; propiverine; propantheline; tolterodine; trospium chloride; and solifenacin. Trials compared the following active treatments with placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tolterodine (14 trials, Abrams 1996; Abrams 1998; Abrams 2001; Drutz 1999; Freeman 2003; Jacquetin 2001; Jonas 1997; Junemann 2000; Landis 2004; Malone-Lee 2001; Millard 1999; Rentzhog 1998; VanKerrebroeck 1998; VanKerrebroeck 2001); • oxybutynin (eight trials, Abrams 1998; Burgio 1998; Drutz 1999; Goode 2002; Madersbacher 1999; Szonyi 1995; Thuroff 1991; Wein 1978); • trospium (eight trials, Alloussi 1998; Cardozo 2000; Chaliha 1998; Junemann 1999; Junemann 2000; Stohrer 1991; Ulshofer 2001; Zinner 2004), propiverine (five trials, Dorschner 2000; Halaska 1994; Madersbacher 1999; Stohrer 1999; Tago 1990); • propiverine (five trials, Dorschner 2000; Halaska 1994; Madersbacher 1999; Stohrer 1999; Tago 1990); • solifenacin (three trials, Chapple 2004a; Chapple 2004b; Cardozo 2004); • propantheline (two trials → in D nicht zugelassen); <p>Zusammengefasste Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At the end of the treatment period, cure or improvement (relative risk (RR) 1.39, 95%CI 1.28 to 1.51), difference in leakage episodes in 24 hours (weighted mean difference (WMD) -0.54; 95% CI -0.67 to -0.41) and difference in number of voids in 24 hours (WMD - 0.69; 95%CI -0.84 to -0.54) were statistically significant favouring medication. • Statistically significant but modest sized improvements in quality of life scores were reported in recently completed trials. • Adverse Events: There was three times the rate of dry mouth in the medication group (RR 3.00 95% CI 2.70 to 3.34) but no statistically significant difference in withdrawal (RR 1.11, 95% CI 0.91 to 1.36). • Sensitivity analysis, while limited by small numbers of trials, showed little likelihood that the effects were modified by age, sex, diagnosis, or choice of drug. <p>A. Patient observations, for example symptom scores, perception of cure or improvement, satisfaction with outcome</p> <p>Patients' perception of change in symptoms:</p> <p>Parallel-arm trials (eight trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative risk (RR) for cure or improvement 1.39 (95% CI 1.28 to 1.51) → medication were more likely to report cure or improvement in their symptoms than those taking placebo (873 out of 1570, 56% cured or improved in medication group; and 481 out of 1172, 41% cured or improved in placebo group); There was no
---	--

	<p>statistically significant heterogeneity.</p> <p>Crossover trials (eight trials), reporting all in a different way.</p> <ul style="list-style-type: none"> In all trials the patient preference was in favour of anticholinergic drugs. <p>Quantification of symptoms (e.g. number of leakage episodes, frequency, urgency and volume (urinary diary))</p> <ul style="list-style-type: none"> leakage episodes less per 24 hours (three trials): Those in the anticholinergic drug groups had approximately 0.38 leakage episodes less per 24 hours than those taking placebo medication (WMD for leakage episodes in 24 hours -0.38, 95%CI -0.63 to -0.13, P = 0.003 number of leakage episodes at the end of treatment, measured over a 24 hour period (10 trials): All except one showed greater reduction in leakage episodes in the anticholinergic group (WMD -0.58; 95% CI - 0.76 to 0.40, P < 0.00001) Quality of life When data from all three trials were combined all separate domains apart from general health perception showed statistically significant difference favouring anticholinergic treatment (for example WMD for incontinence impact score -6.95; 99% CI -10.36 to -3.53; P < 0.0000). Due to the fact that multiple domains in quality of life are reported we have chosen to report 99% confidence intervals. <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> Twenty parallel-group trials reported the number of people withdrawing due to adverse events There was no statistically significant difference in the number of withdrawals due to adverse events between medication and placebo groups (RR for withdrawal 1.11, 95% CI 0.91 to 1.36) Dry mouth was the most frequently reported side effect and data were available from 27 parallel-group trials. The risk of dry mouth was three times greater in the medication group (1907/6165, 31%, with dry mouth in the medication group versus 350/3567, 9.8%, in the placebo group); the RR for dry mouth was 3.0, (95% CI 2.70 to 3.34, outcome Metaview 01.11). Statistically significant heterogeneity was observed in this comparison (P<0.00001). It was difficult to determine the possible causes of heterogeneity; the possible influence of the type of medication was explored. <p>Fourteen trials compared tolterodine with placebo (Abrams 1996; Abrams 1998; Drutz 1999; Freeman 2003; Jacquetin 2001; Jonas 1997; Junemann 2000; Khullar 2004; Malone-Lee 2001; Millard 1999; Rentzhog 1998; VanKerrebroeck 2001; VanKerrebroeck 1998; Zinner 2002). The risk of dry mouth was three times higher in the tolterodine group (1184/3951, 29%, in tolterodine group versus 178/2091, 8.5%, in the placebo group); RR for dry mouth 3.37 (95% CI 2.90 to 3.90).</p> <ul style="list-style-type: none"> Seven trials made comparisons of oxybutynin and placebo (Abrams 1998; Burgio 1998; Drutz 1999; Homma 2003; Madersbacher 1999; Szonyi 1995; Thuroff 1991). The risk of dry
--	---

	<p>mouth was more than twice as great in the oxybutynin group (RR for dry mouth 2.41, 95% CI 2.02 to 2.87). However, statistically significant heterogeneity was observed amongst the oxybutynin trials ($P < 0.00001$). Two trials in the elderly had very high rates of dry mouth in the placebo arm (Burgio 1998; Szonyi 1995), perhaps as a consequence of polypharmacy. When these two trials were excluded from the pooled analysis the risk of dry mouth was three times greater in the oxybutynin groups (266/434, 61% in oxybutynin group versus 48/284, 17%, in placebo group); RR for dry mouth 3.23 (95% CI 2.48 to 4.20) and the test for heterogeneity was no longer significant ($P = 0.43$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Three trials (Chapple 2004a; Chapple 2004b; Cardozo 2004) compared solifenancin and placebo (RR for dry mouth 3.62, 95%CI 2.29 to 5.74). • Four trials compared trospium and placebo (Cardozo 2000; Junemann 2000; Ulshofer 2001; Zinner 2004). The risk of dry mouth was twice as great in the trospium group (RR for dry mouth 2.66, 95% CI 1.98 to 3.55) but statistically significant heterogeneity was observed in this comparison ($P = 0.0065$). Both Cardozo et al. (Cardozo 2000) and Junemann et al. (Junemann 2000) found significantly higher rates of dry mouth in the trospium groups but Ulshofer et al. (Ulshofer 2001) found similar rates (approximately 50%) in both medication and placebo groups. The drug dose in the two former trials was 20 mg trospium twice daily, while the latter used 15 mg three times a day; otherwise the trials were very similar with regard to method and study population. Ulshofer et al. (2001) also stated that trial participants were asked specific questions about side effects, including dry mouth, and it is possible this yielded high positive rates of reporting. • Propiverine was compared with placebo in two trials (Madersbacher 1999; Stohrer 1999) and propantheline with placebo in a single trial (Thuroff 1991). All three trials found significantly higher rates of dry mouth in the medication groups.
<p>Roxburgh et al. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007</p> <p><i>Kommentar: wegen in D nicht zugelassenen Substanzen nur Vergleiche von flavoxate mit</i></p>	<p>Flavoxat ist die einzige in D zugelassene Substanz, die in diesem Review mit Anticholinergika verglichen wurde.</p> <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nine trials compared flavoxate with anticholinergics. • There was no evidence of a difference in cure rates between anticholinergics and flavoxate. • Adverse effects were more frequent in anticholinergic groups versus flavoxate groups (RR 2.28 95% CI 1.45 to 3.56). <p>Hypothese des Reviews: Anticholinergic drugs are better than flavoxate</p> <p>Nine eligible trials were identified, six crossover trials (Cardozo 1979; Meyhoff 1981; Milani 1993; Riva 1989; Stanton 1973; Wehnert 1989) and three parallel group trials (Gaudenz 1978; Herbst 1970; Takayasu 1990). Two trials compared flavoxate with oxybutynin (Milani 1993; Riva 1989), three with propantheline (Gaudenz 1978; Herbst 1970; Takayasu 1990), three with</p>

<p><i>oxybutynin (Milani 1993; Riva 1989), und mit propiverine (Wehnert 1989) relevant!</i></p>	<p>emepronium (Cardozo 1979; Gaudenz 1978; Stanton 1973) and one with propiverine (Wehnert 1989). For meta analysis, the comparison between flavoxate and propantheline was abstracted from the Gaudenz trial. Whilst nine trials assessed oral medications only, one trial compared the parenteral administration of flavoxate with emepronium (Cardozo 1979). No evidence of a difference was found in the subjective cure rates after treatment in two trials included in the meta-analysis (Gaudenz 1978; Takayasu 1990) (RR 0.97; 95% CI 0.90 to 1.05 comparison 05.02); or in the subjective improvement rate (RR 1.01; 95%CI 0.46 to 2.22 comparison 05.04). There was evidence of heterogeneity between trials for the latter comparison. The participants in these two studies differed: one study (Gaudenz 1978) had exclusively female participants in a European population and the other study (Takayasu 1990) included both male and female participants drawn from a Japanese population. Based upon one small trial (Gaudenz 1978) there was no evidence of a difference in the number with nocturia after treatment (RR 0.96; 95% CI 0.66 to 1.39 comparison 05.06). Two trials reported results of symptomatic assessment favouring the use of flavoxate (Herbst 1970; Stanton 1973). It is worth noting that these trials favouring flavoxate were published in the early 1970s.</p> <p>Four trials (Gaudenz 1978; Meyhoff 1981; Riva 1989; Wehnert 1989) reported that there were no statistically significant differences between flavoxate and anticholinergic drugs.</p> <p>Gaudenz 1978 found more patients preferred flavoxate although objective assessment with urodynamics was equivocal.</p> <p>Milani 1993 et al. found flavoxate was the preferred drug. Two crossover trials (Cardozo 1979; Milani 1993) reported favourable results for anticholinergics. Based on three studies (Gaudenz 1978; Herbst 1970; Takayasu 1990) included in the meta-analysis adverse effects were generally worse in the anticholinergic groups (RR 2.28 95% CI 1.45 to 3.56 comparison 5.14). Reported adverse events included dryness of mouth, dizziness, nausea, blurred vision, swelling of lips, diarrhoea and constipation. Four crossover trials (Cardozo 1979; Milani 1993; Riva 1989; Stanton 1973) stated in the reports of the trials that there were significant differences between flavoxate and the anticholinergic drug with more adverse effects reported in the anticholinergic group. A further crossover trial (Meyhoff 1981) stated that there was an increase in adverse effects in the anticholinergic group; the differences between flavoxate and anticholinergics, no comment was made on statistical significance. The combined results of two trials showed no evidence of a difference in the number of patients withdrawing between anticholinergics and flavoxate (RR 0.93 95% CI 0.49 to 1.77 comparison 5.15) (Gaudenz 1978; Takayasu 1990). No dropouts were reported in four trials (Herbst 1970; Meyhoff 1981; Riva 1989; Stanton 1973). Wehnert 1989 et al. did not provide figures for adverse effects or dropouts.</p>
<p>Wallace et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. Stand: 2009.</p>	<p>Review nur sehr eingeschränkt passend für Fragestellung, da mit der nachfolgenden Auswertung nur zusammenfassende Analysen über 3 Arten der Inkontinenz (Drang-, Stress- und weitere Inkontinenz) gemacht wurden.</p>

<p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2004</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn Subgruppen-Analysen vorhanden für Dranginkontinenz, dann sind diese Ergebnisse nachfolgend gelistet (Definition urge incontinence: either urge urinary incontinence based upon a symptom classification or detrusor overactivity incontinence based on a urodynamic diagnosis) • Endpunkte werden im Folgenden nur berichtet, falls hierzu Daten im Review vorhanden waren. <p>1. Bladder training compared with no bladder training for the management of urinary incontinence Urge urinary incontinence (however diagnosed): two trials (Fantl 1991; Lagro-Janssen 1992) included women with urodynamically diagnosed urge incontinence. One trial (Lagro-Janssen 1992) included only 18 participants and therefore the confidence intervals are very wide. The other trial (Fantl 1991) provided data for one outcome, for the 14 participants who had detrusor overactivity incontinence alone: number of incontinent episodes per week.</p> <p>Results for primary outcomes are summarised below:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (a) participant's perception of cure of urinary incontinence (Lagro-Janssen 1992) at two months, 1/9 vs 0/9; RR 3.00; 95% CI 0.14 to 65.16; • (b) participant's perception of improvement of urinary incontinence (Lagro-Janssen 1992) at two months, 8/9 vs 0/9; RR 17.00; 95 % CI 1.13 to 256.56; • (c) number of incontinent episodes (Fantl 1991) per week, at the end of the treatment phase, seven in each group; mean (SD), bladder training = 5 (6), control group = 18 (14) <p>2. Bladder training compared with anticholinergic drugs Urge urinary incontinence (however diagnosed) One trial Colombo (Colombo 1995): primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (a) participant's perception of cure of urinary incontinence - at the end of the treatment phase 27/37 vs. 28/38; RR 0.99; 95% CI 0.75 to 1.30, and six months after the treatment ended 26/27 vs. 16/28; RR 1.69; 95% CI 1.21 to 2.34; • (b) participant's perception of improvement of urinary incontinence - at the end of the treatment phase 34/37 vs. 31/38; RR 1.13; 95% CI 0.94 to 1.35; • adverse events a statistically significant difference was demonstrated favouring bladder training (0/37 vs. 18/38; RR 0.03; 95% CI 0.00 to 0.44). Adverse events included dry mouth, constipation, nausea; and one participant developed tachycardia. The dosage of the drug was halved in those reporting adverse events.
<p>Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults.</p>	<p>Neuerer Review der derselben Autorengruppe (s.o., Alhasso et al.: Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adult, 2009) → vergleichbare Fragestellung und Methodik des Reviews</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellungen: To compare the effects of anticholinergic drugs with various non-pharmacologic therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults:

<p>2012; (12): CD003193.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticholinergic drugs versus bladder training (BT) alone. 2. Anticholinergic drugs versus pelvic floor muscle training (PFMT) alone. 3. Anticholinergic drugs versus external electrostimulation (endocavitary, percutaneous or sacral nerve modulation). 4. Anticholinergic drugs versus surgery. 5. Anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus non-drug therapies alone. 6. Anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus anticholinergic drugs alone. 7. Anticholinergic drugs versus combination non-drug therapies. <ul style="list-style-type: none"> • Methodik <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktualität der Recherche (Suchzeitraum bis 4 September 2012) ○ Vergleiche/Komparatoren, s. Fragestellung ○ Endpunkt primary outcome: number of participants whose symptoms were not 'cured' while on treatment ○ Weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Participants' observations (self-reported, subjective, Definitions based on criteria reported for each trial) - Quantification of symptoms (e.g. Number of pad changes over 24 hours) - Clinician's observations - Quality of life - Adverse events ○ # der eingeschlossenen Studien (insgesamt): 23, davon 19 in der Meta-analyse ○ # der eingeschlossenen Patienten (insgesamt): 3685 • Ergebnisdarstellung <p><u>The trials were generally small and of poor methodological quality</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ duration of follow up varied from two to 52 weeks <p><u>Ergebnisse mit Anzahl der jeweiligen Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Comparison 1: anticholinergic drugs versus bladder training (BT): Seven trials addressed this comparison, N=346 participants (Collas 1994; Colombo, 1995; Macaulay 1988; Milani 1987; Park 2002; Song 2006; Szonyi 1995): <u>signifikanter Vorteil für Anticholinergika</u>: symptomatic improvement was more common amongst those participants on anticholinergic drugs compared with bladder training in seven small trials (73/174, 42% versus 98/172, 57% not improved: risk ratio 0.74, 95% confidence interval 0.61 to 0.91). ○ Comparison 2: anticholinergic drugs versus pelvic floor muscle training (PFMT) alone: No eligible trials were identified.
----------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Comparison 3: anticholinergic drugs versus external electrostimulation: seven small trials comparing an anticholinergic to various types of electrical stimulation modalities such as Intravaginal Electrical Stimulation (IES), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), the Stoller Afferent Nerve Stimulation System (SANS) neuromodulation and percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) were identified. (Ozdedeli 2010; Peters 2009; Smith 1996; Soomro 2001, Svihra 2002; Wang 2006; Wise 1993; but the Wise trial did not report usable data). <u>Signifikanter Vorteil für Anticholinergika (jedoch hohe Ergebnisunsicherheit)</u>: Subjective improvement rates tended to favour the electrical stimulation group in three small trials (54% not improved with the anticholinergic versus 28/86, 33% with electrical stimulation: risk ratio 0.64, 95% confidence interval 1.15 to 2.34). However, this was statistically significant only for one type of stimulation, percutaneous posterior tibial nerve stimulation (risk ratio 2.21, 95% confidence interval 1.13 to 4.33), and was not supported by significant differences in improvement, urinary frequency, urgency, nocturia, incontinence episodes or quality of life. ○ Comparison 4: anticholinergic drugs versus surgery: No eligible trials were identified. ○ Comparison 5: anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus non-drug therapies alone: Three trials addressed this comparison (Park 2002; Song 2006; Szonyi 1995): <u>signifikanter Vorteil für Augmentation of bladder training with anticholinergics</u>: improvement at the end of treatment, the overall effect in the three small trials was in favour of a combination of an anticholinergic with bladder training compared with bladder training alone (RR 0.57, 95% CI 0.38 to 0.88; (23/85, 27% versus 37/79, 47% not improved) ○ Comparison 6: anticholinergic drugs in combination with non-drug therapies versus anticholinergic drugs alone: Nine trials compared anticholinergic drugs plus a non-drug treatment versus the anticholinergic on its own (bladder training (Mattiasson 2003; Mattiasson 2009; Park 2002; Song 2006); • behavioural modification therapy (Burgio 2008; Burgio 2010; Chancellor 2008); • PFMT (Millard 2004); • interferential therapy plus PFMT plus bladder training (Kaya 2011)). However, the nondrug treatments were considered too different to combine in metaanalysis: <u>Nicht-signifikante bzw. Unklare Ergebnisse</u>: It was less clear whether an anticholinergic combined with bladder training was better than the anticholinergic alone. In three trials (for example 74/296, 25% versus 95/306, 31% not improved: risk ratio 0.80, 95% confidence interval 0.62 to 1.04). The other information on whether combining behavioural modification strategies with an anticholinergic was better than the anticholinergic alone was scanty and
--	--

	<p>inconclusive. Similarly, it was unclear whether these complex strategies alone were better than anticholinergics alone.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Comparison 7: anticholinergic drugs versus combination non-drug therapies (3 trials): One small trial (Burgio 1998) compared oxybutynin 7.5 mg daily with behavioural treatment: <u>no statistically significant difference in subjective cure rates</u> between the two groups. <u>Signifikanter Vorteil for subjective improvement</u>: the result favoured the behavioural treatment therapy (RR 2.42, 95%CI 1.00 to 5.85). One small trial compared trospiumchloride with a combination of inferential current therapy plus pelvic floor exercises plus bladder training (Kaya 2011): <u>No statistically significant difference</u> between scores for nocturia. <u>Signifikanter Vorteil bei quality of life</u>: Score in the combination group was higher (better) in the non-drug group in one small trial (13.70, 95% CI 0.94 to 26.46). Another trial (Burgio 2011) compared oxybutynin (5 to 30 mg) with behavioural treatment for men who continued to have overactive bladder symptoms with alpha-blocker therapy. <u>Nicht-signifikanter bzw. Unklares Ergebnis für Number of micturitions per day</u>: No statistically significant difference between the two groups in either of the two trials (Burgio 2008 und 2011). The combined result of three trials (Burgio 1998; Burgio 2011; Kaya 2011) for incontinence episodes per day showed fewer incontinence episodes in the combination therapy group compared with the anticholinergic drug alone (MD 0.41, 95% CI 0.11 to 0.70). However there was heterogeneity in the result, and when a random-effects model was used the result was no longer statistically significant. • <u>Schlussfolgerungen der Autoren</u>: During initial treatment of overactive bladder syndrome there was more symptomatic improvement when (a) anticholinergics were compared with bladder training alone, and (b) anticholinergics combined with bladder training were compared with bladder training alone. Limited evidence from small trials might suggest electrical stimulation is a better option in patients who are refractory to anticholinergic therapy, but more evidence comparing individual types of electrostimulation to the most effective types of anticholinergics is required to establish this. These results should be viewed with caution in view of the different classes and varying doses of individual anticholinergics used in this review. Anticholinergics had well recognised side effects, such as dry mouth.
--	---

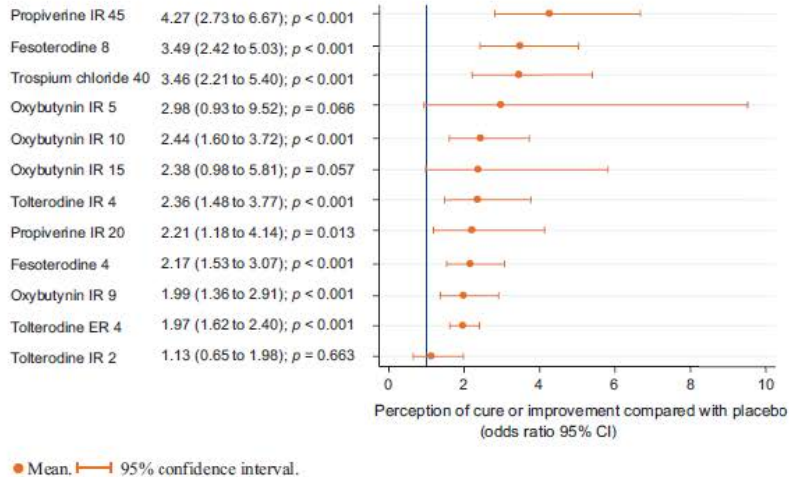
Systematische Reviews

<p>Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. Eur Urol 2012; 62 (6): 1040-60.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fragestellung</u>: Analyse der Wirksamkeit und des Nebenwirkungen von verfügbaren Anti-muscarinika • <u>Methodik</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktualität der Recherche: Suchzeitraum 6/2005-4/2012 ○ Untersuchte Wirkstoffe (zumeist pro Wirkstoff in unterschiedlichen Dosierungen bzw. Darreichungsformen): Darifenacin (nur Nebenwirkungen) Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipium ○ Vergleich gegen Placebo ○ Endpunkte (primär/sekundär) <ol style="list-style-type: none"> 1. perception of cure or improvement, 2. urgency episodes per 24 h, 3. leakage episodes per 24 h, 4. urgency incontinence episodes per 24 h, 5. micturitions per 24 h, 6. nocturia episodes per 24 h ○ # der eingeschlossenen Studien: <ul style="list-style-type: none"> 76 für Wirksamkeitsanalyse 90 für Schadensanalyse (keine 90 zusätzlichen Studien, zum Teil gleiche Studien wie zur Wirksamkeit) ○ # der eingeschlossenen Patienten (insgesamt): <ul style="list-style-type: none"> 38662 für Wirksamkeitsanalyse 39919 für Schadensanalyse <p>Trotz Einschluss von sowohl placebo-vergleichenden (überwiegender Anteil) als auch Head-to-head Studien wurden die Effekte der Wirkstoffe nur im Vergleich gegen Placebo analysiert. Unübliche Methodik der Netzwerk-Analyse, da diese zum einen auf individuellen Patientendaten basiert, die zur Schätzung der Effekte verwendet wurden und nicht wie meist üblich in Netzwerk-Metaanalysen auf Basis von aggregierten Daten der einzelnen Behandlungsarme. Zum anderen mußten diese individuellen Patientendaten, da in Einzelstudien nicht angegeben, wiederum erst aus den aggregierten Daten der Behandlungsarme mittels verschiedener (plausibler) Verfahren geschätzt werden. Berechnung der Nebenwirkungen, s. Ergebnisse.</p> • <u>Ergebnisdarstellung</u> <p>Effekte jeweils im Vergleich zu Placebo (nur graphische Darstellung vorhanden), gelistetes Ranking ergibt sich aus den ermittelten Effektgrößen gegen Placebo und nicht wie oftmals in Netzwerken mittels Bayes'schen Analysen als Ranking im jeweils (indirekten) Vergleich gegeneinander</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ # der eingeschlossenen Studien (für Fragestellung bzw. Patientenpopulation) ○ # der eingeschlossenen Patienten (für Fragestellung bzw. Patientenpopulation) ○ (Einheitliches) Wording zu Beginn eines Ergebnisberichts für einen Endpunkt (z.B. „signifikanter Vorteil“ / „nicht-signifikanter Unterschied“) ○ Angabe der Effektschätzer (inkl. Konfidenzintervall; zwingend nur bei stat. signifikantem Ergebnis)
--	---

Wirksamkeit

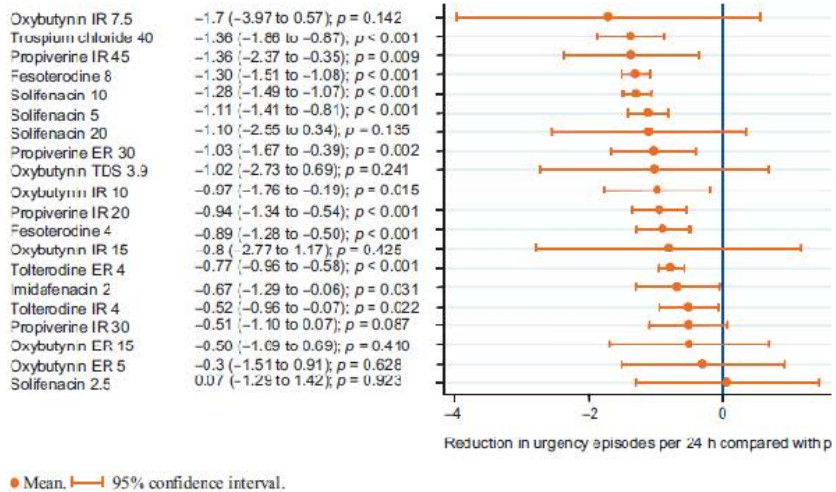
1. perception of cure or improvement, 5245 Patienten,
IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal

Treatment, mg

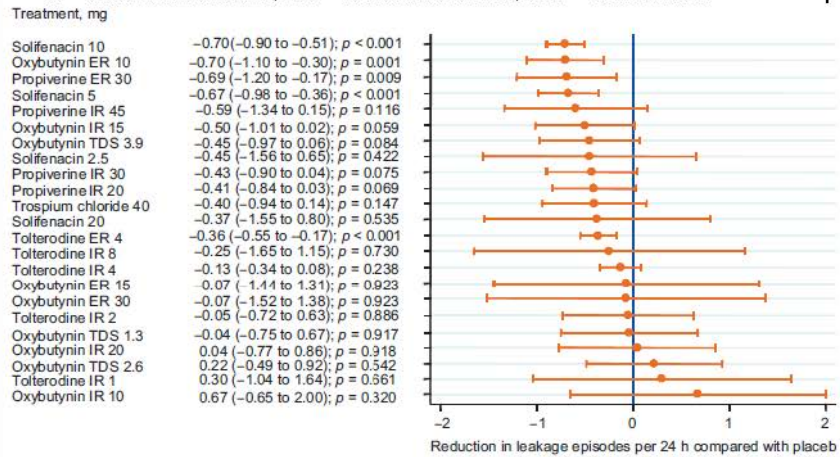


2. urgency episodes per 24 h, 19479 Patienten,
IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal

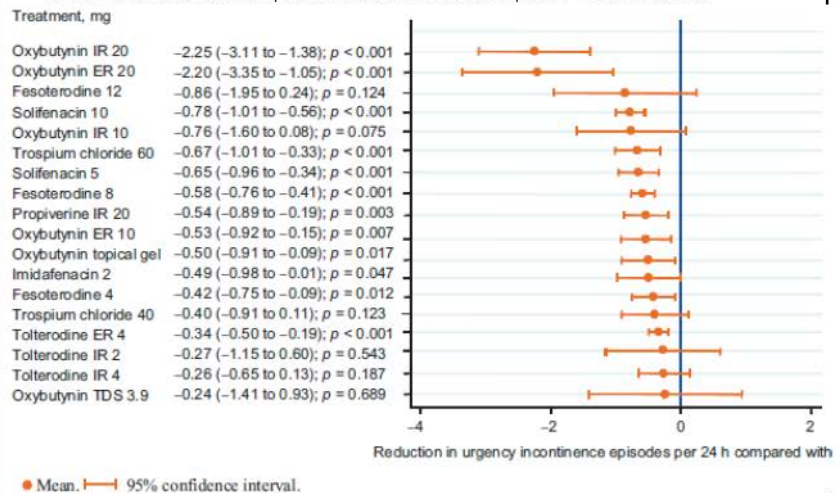
Treatment, mg



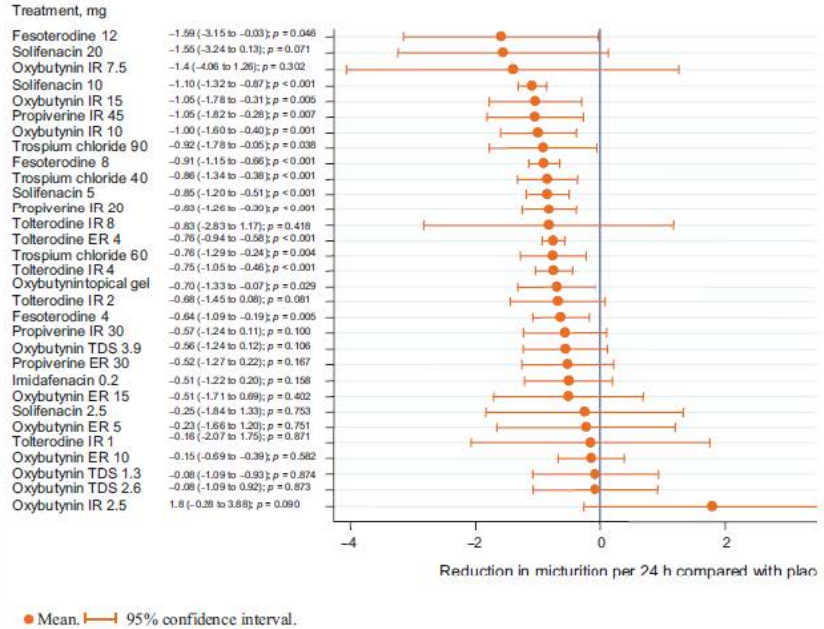
3. leakage episodes per 24 h, 14807 Patienten,
IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal



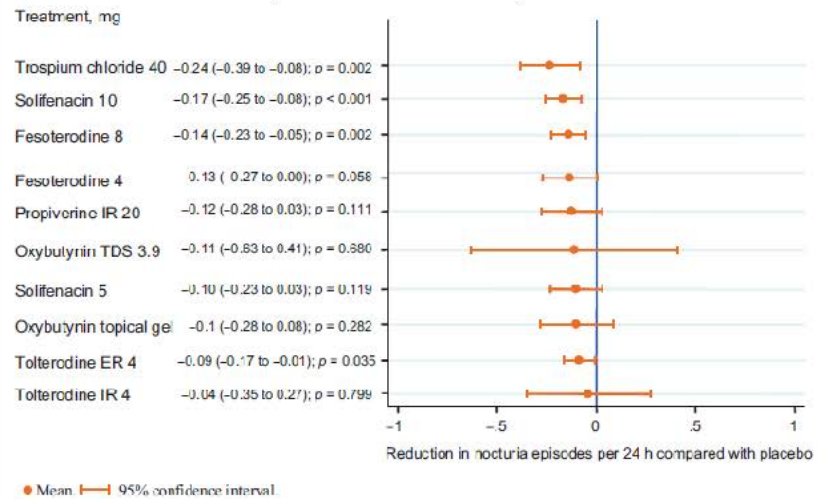
4. urgency incontinence episodes per 24 h, 17251 Patienten,
IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal



5. mictuntions per 24 h, 32020 Patienten,
 IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal



6. nocturia episodes per 24 h, 13247 Patienten,
 IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal

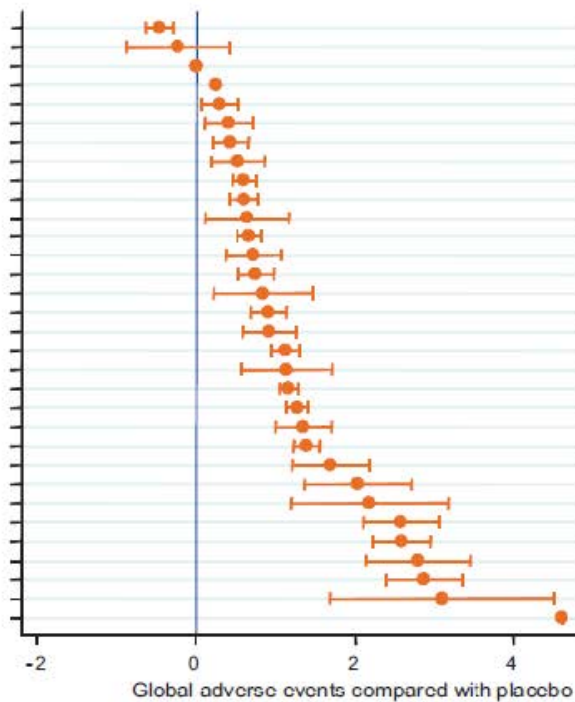


Nebenwirkungen

Aus den 90 Studien, wurde ein Nebenwirkungs-Score gebildet (aus 7 Nebenwirkungskategorien [gastrointestinal, Augen/Visus, Hamwege, neurologisch, kardial, Atemwege, Haut]). Anhand einer Befragung von 5 klinischen Experten wurden diese Nebenwirkungen gewichtet. Vom Prinzip her wurde der Score berechnet, indem die Anzahl der (gewichteten) Nebenwirkungen pro Studienarm addiert und durch die jeweilige Anzahl der Patienten pro Studienarm dividiert wurde.

Treatment, mg

Oxybutynin ER 5
 Propiverine IR 15
 Oxybutynin IR 5
 Oxybutynin topical gel
 Oxybutynin TDS 1.3
 Tolerodine IR 2
 Oxybutynin TDS 2.6
 Solifenacin 5
 Tolerodine ER 4
 oxybutynin ER 15
 Imidafenacin 0.2
 Trospium chloride 60
 Trospium chloride 40
 Fesoterodine 4
 Darifenacin 7.5
 Tolerodine IR 4
 Oxybutynin TDS 3.9
 Oxybutynin ER 10
 Propiverine IR 20
 Propiverine ER 30
 Fesoterodine 8
 Solifenacin 10
 Propiverine IR 30
 Darifenacin 15
 Oxybutynin IR 10
 Propiverine IR 45
 Trospium chloride 90
 Oxybutynin IR 9
 Propiverine IR 60
 Oxybutynin IR 15
 Fesoterodine 12
 Oxybutynin IR 20

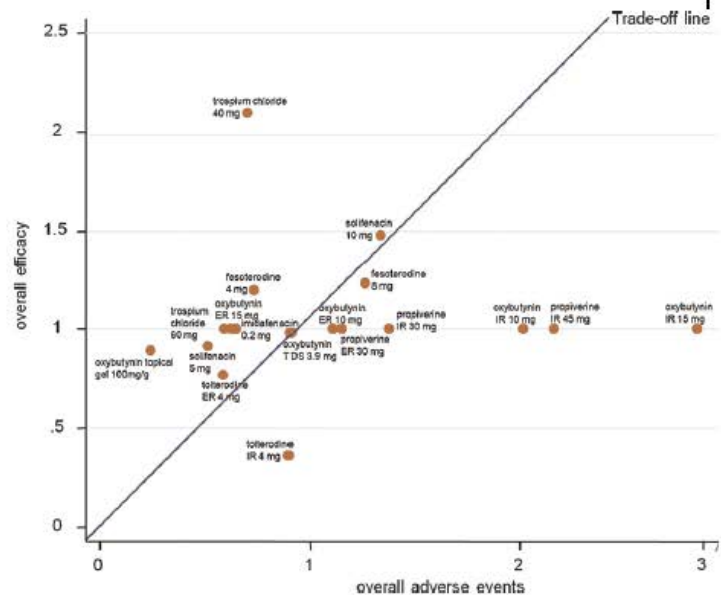


● Mean. — 95% confidence interval.

Trade-off Analyse zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Graphischer Abgleich eines Wirksamkeits-Score gegen einen Nebenwirkungs-Score für die jeweilige Wirkstoffformulierung
Berechnung des Nebenwirkungs-Score: s.o. unter Nebenwirkungen.
Berechnung des Wirksamkeits-Score: die 6 Wirksamkeits-Zielgrößen wurden anhand einer Befragung von 5 klinischen Experten nach klinischer Relevanz geordnet und gewichtet (1. Zielgröße Gewicht = 1, 2. Zielgröße Gewicht = 0,5, etc):

1. urgency episodes per 24 h,
2. urgency incontinence episodes per 24 h,
3. leakage episodes per 24 h,
4. micturitions per 24 h,
5. perception of cure or improvement,
6. nocturia episodes per 24 h



(IR = immediate release, ER = extended release, TDS = transdermal)

- Schlussfolgerungen der Autoren:
Differences among the various antimuscarinics call for careful, patient-centered management in which regimen changes should be considered.

<p>Xu C, Jiang XZ, Zhang NZ, Zhao HF, Xu ZS. [Safety of solifenacin and tolterodine in the treatment of overactive bladder: a meta-analysis]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2012; 92 (48): 3398-402.</p>	<p>3 Studien eingeschlossen, wovon 2 (Chapple und Choo) auch im o.g. Cochrane Review von Madhuvrata et al. (2012) enthalten sind, allerdings schließt dieser Cochrane Review insgesamt 5 Studien zu diesem Vergleich ein Originalarbeit nur in chinesischesch vorhanden, lediglich Abstrakt auf Englisch (eingeschlossene Studien: Chapple CR et al, in: BJU Int 2004, Choo MS et al, in: Int J Clin Pract 2008 und eine Chinesische Studie aus 2009):</p> <p>OBJECTIVE: To evaluate the safety of solifenacin and tolterodine in the treatment of overactive bladder (OAB).</p> <p>METHODS: Studies on the solifenacin, tolterodine and OAB were searched and those fulfilling the inclusion criteria were selected. Three studies were included with an overall sample size of 1013 cases. The experimental group of solifenacin contained 517 cases while the control group had 496 cases.</p> <p>RESULTS: The incidence rates of overall adverse event, dry mouth, constipation and blurred vision of the experimental group (solifenacin 5 mg once per day) was 26.69% (138/517), 10.64% (55/517), 5.42% (28/517) and 6.55% (26/397) while those of the control group (tolterodine 2 mg twice per day) 33.27% (165/496), 16.73% (83/496), 2.22% (11/496) and 4.20% (16/381) respectively. <u>There was no statistically significant difference in overall adverse event (RR = 0.76, 95%CI: 0.52 - 1.12, P = 0.170) and blurred vision (RR = 1.59, 95%CI: 0.88 - 2.90, P = 0.130) between two groups. However, the incidence rate of key antimuscarinic adverse events such as dry mouth (RR = 0.63, 95%CI: 0.46 - 0.87, P = 0.005) and constipation (RR = 2.38, 95%CI: 1.21 - 4.66, P = 0.010) showed statistically significant difference.</u></p> <p>CONCLUSIONS: Dry mouth is the most common adverse event of solifenacin (5 mg once per day) and tolterodine (2 mg twice per day). <u>Solifenacin has a lower incidence rate of dry mouth and a higher rate of constipation than tolterodine.</u> A clinical physician should consider the incidence of adverse events during treating OAB, especially for those patients prone to constipation</p>
---	---

Leitlinien

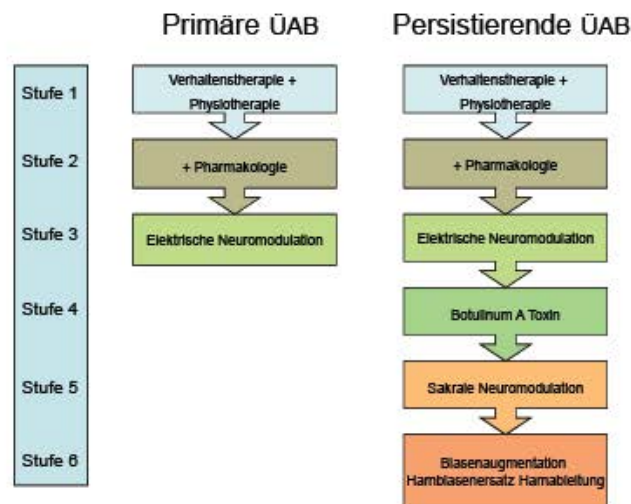
<p>American Urological Association (AUA). Diagnosis and training of overactive bladder (Non-Neurogenic) in adults: AUA/SUFU GUIDELINE. Stand: May 2012.</p>	<p>First-Line Treatments:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinicians should offer behavioral therapies (e.g., bladder training, bladder control strategies, pelvic floor muscle training, fluid management) as first line therapy to all patients with OAB. Standard (Evidence Strength Grade B) 2. Behavioral therapies may be combined with anti-muscarinic therapies. Recommendation (Evidence Strength Grade C) <p>Second-Line Treatments:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinicians should offer oral anti-muscarinics including darifenacin, fesoterodine, oxybutynin, solifenacin, tolterodine or trospium (listed in alphabetical order; no hierarchy is implied) as second-line therapy. Standard (Evidence Strength Grade B) 2. If an immediate release (IR) and an extended release (ER) formulation are available, then ER formulations should preferentially be prescribed over IR formulations because of lower rates of dry mouth. Standard (Evidence Strength Grade B) 3. Transdermal (TDS) oxybutynin (patch or gel) may be offered. Recommendation (Evidence Strength Grade C) 4. If a patient experiences inadequate symptom control and/or unacceptable adverse drug events with one anti-muscarinic medication, then a dose modification or a different anti-muscarinic medication may be tried. Clinical Principle 5. Clinicians should not use anti-muscarinics in patients with narrow-angle glaucoma unless approved by the treating ophthalmologist and should use anti-muscarinics with extreme caution in patients with impaired gastric emptying or a history of urinary retention. Clinical Principle 6. Clinicians should manage constipation and dry mouth before abandoning effective anti-muscarinic therapy. Management may include bowel management, fluid management, dose modification or alternative anti-muscarinics. Clinical Principle 7. Clinicians must use caution in prescribing anti-muscarinics in patients who are using other medications with anti-cholinergic properties. Expert Opinion 8. Clinicians should use caution in prescribing anti-muscarinics in the frail OAB patient. Clinical Principle 9. Patients who are refractory to behavioral and medical therapy should be evaluated by an appropriate specialist if they desire additional therapy. Expert Opinion <p>Third-line Treatments:</p> <p>FDA-Approved:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinicians may offer sacral neuromodulation (SNS) as third line treatment in a carefully selected patient population characterized by severe refractory OAB symptoms or patients who are not candidates for second-line therapy and are willing to undergo a surgical procedure. Recommendation (Evidence Strength – Grade C) 2. Clinicians may offer peripheral tibial nerve stimulation (PTNS) as third-line treatment in a carefully selected patient population. Option (Evidence Strength Grade C) <p>Non-FDA-Approved:</p> <p>Clinicians may offer intradetrusor onabotulinumtoxinA as third-line treatment in the carefully-selected and thoroughly-counseled patient who has been refractory to first- and second-line OAB treatments. The patient must be able and willing to return for frequent post-void residual evaluation and able and</p>
--	--

	<p>willing to perform self-catheterization if necessary. Option (Evidence Strength Grade C)</p> <p>Additional Treatments:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Indwelling catheters (including transurethral, suprapubic, etc.) are not recommended as a management strategy for OAB because of the adverse risk/benefit balance except as a last resort in selected patients. Expert Opinion 2. In rare cases, augmentation cystoplasty or urinary diversion for severe, refractory, complicated OAB patients may be considered. Expert Opinion
<p>Bettez M, Tu IM, Carlson K, Corcos J, Gajewski J, Jolivet M, Bailly G. 2012 update: guidelines for adult urinary incontinence collaborative consensus document for the canadian urological association. Can Urol Assoc J 2012; 6 (5): 354-63.</p>	<p>Aktualität der Recherche (Suchzeitraum: Januar 2005 bis November 2011) Focus auf systematischen Rreviews, Meta-analysen and evidence-based Empfehlungen, soweit vorhanden</p> <p>Grade: Nature of recommendations A: Clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomized trial Based on level 1 evidence (recommended) B: Well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials Consistent level 2 or 3 evidence (recommended) C: Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality Level 4 studies or majority evidence (optional)</p> <p><u>Ergebnisdarstellung: Treatment of UUI</u> <u>Conservative therapy</u> should be considered prior to the initiation of medical or surgical treatment of UUI. These include behavioural modifications such as scheduled voiding, fluid restriction when appropriate (grade B), smoking cessation (grade C), avoidance of caffeine and bladder training (grade A).^{2,26} Pelvic floor muscle training (PFMT) has been shown to be effective in improving UUI. In fact, it has been suggested to be better than oxybutinin as first-line therapy (grade B).²⁰</p> <p><u>Medikamentöse Therapie:</u> Antimuscarinics are appropriate as first- or secondline treatment for UUI (grade B). The available pharmacological treatment includes <u>oxybutinin immediate release (IR), extended release (ER) or transdermal, tolterodine (IR or ER), solifenacin, darifenacin, trospium chloride and fesoterodine</u>. There is Level 1A evidence for each of these drugs showing superior efficacy versus placebo. <u>Choice of agent</u> may depend on physician experience and preference, formulary coverage, and/or patient preference and insurance coverage. A trial of 4 to 12 weeks is recommended to assess efficacy.² Another antimuscarinic agent can be considered in cases of failure or intolerability. Possible adverse effects are dry mouth, blurred vision, pruritus, tachycardia, somnolence, impaired cognition, headache and constipation. Antimuscarinics are contraindicated in patients with urinary retention, gastric retention and uncontrolled narrow-angle glaucoma.²⁷</p> <p><u>OnabotulinumtoxinA (BoNT-A) (off-label), neuromodulation and surgical interventions, such as augmentation cystoplasty</u>, are all acceptable options for a small percentage of patients who do not respond to conservative and drug therapies depending on availability of resources.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p>	<p>S2k Leitlinientyp (Formaler Expertenconsens aufgrund nominalem Gruppenprozess) A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = Empfehlung offen</p> <p>Die Leitlinie ist auf das weibliche Geschlecht bezogen und definiert den Nutzen für die Betroffenen über die Verbesserung der Lebensqualität,</p>

(DGGG) Die überaktive Blase (ÜAB). Stand: Juni 2010. AWMF Leitlinien Register Nr. 015/007

welche durch Qualityof- Life-Scores erfasst wird.

Entsprechend den Ergebnissen der Diagnostik ist eine Stufentherapie indiziert (s. Flowchart Stufentherapie).



Konservative Therapie

Verhaltenstherapie

- Erstellen und Führen eines Miktionsstagebuches.
- Miktionsstraining: Verlängerung von zu kurzen Miktionsintervallen auf Basis des Miktionsstagebuchs. Dies geschieht durch Anspannen des Beckenbodens bei Auftreten von Harndrang (sog. Bladder Drill).
- Toilettentraining: Anpassung des Entleerungsrhythmus an die individuelle Blasenkapazität auf Basis des Miktionsstagebuches, um dem unwillkürlichen Harnverlust zuvorzukommen.

Physiotherapie

Beckenbodentraining in der Inkontinenztherapie wird entweder konservativ in Gruppen-/Einzelsitzungen oder intensiviert durch Elektrostimulations- und Biofeedbackgeräte angeboten.

Statement

Beckenbodentraining und Biofeedback sind sinnvoll bei der Behandlung der ÜAB, jedoch ist die Kombination aus Beckenbodentraining und Elektrostimulation die wirkungsvollste Therapieoption. (B)

Pharmakotherapie

Muskarin-Rezeptorantagonisten (Anticholinergika/Antimuskarinika). In Deutschland zugelassene Substanzen (alphabetische Reihenfolge): Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutinin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid (4-6, 13, 14, 20, 30, 33, 36, 37, 42, 49). Anticholinergika sind Mittel der 1. Wahl in der medikamentösen Therapie der ÜAB. Die Therapie wird als Mono- oder Kombinationsbehandlung mit oben genannten Alternativen durchgeführt (Östrogenisierung, Blasentraining, Physiotherapie [Biofeedback, Elektrostimulation]). Kombinationstherapien sind effektiver als die Monotherapie

	<p>Statement Zur medikamentösen Therapie der ÜAB sind Anticholinergika mit geringem Nebenwirkungsprofil unter Beachtung der Kontraindikationen zu empfehlen. (B)</p> <p>Operative Therapie (bisher alles Off-Label-Use) Statement Empfehlungen zur operativen Therapie der ÜAB können nur als Expertenmeinung mit einem Evidenzlevel 4 gegeben werden. (Empfehlung offen)</p>
<p>European Association of Urology (EAU). Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS [lower urinary tract symptoms]. Stand: 2010.</p>	<p>The new Guidelines are intended to give advice on the pathophysiology and definitions, assessment, treatment, and follow-up of the various forms of non-neurogenic LUTS [lower urinary tract symptoms] in men aged 40 years or older. These guidelines cover mainly BPH-LUTS, OAB, and nocturnal polyuria. The latest knowledge and developments suggest that not all bladder symptoms of elderly men are necessarily linked to the prostate (BPH-LUTS), but instead might be caused by the bladder (detrusor overactivity-overactive bladder syndrome (OAB), detrusor underactivity) or kidney (nocturnal polyuria)</p> <p>Conservative Treatment Evidence summary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Men with LUTS should be offered lifestyle advice prior to or concurrent with treatment. (Level of evidence: 1b, Grade of Recommendation A) <p>Drug Treatment Evidence summary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Muscarinic receptor antagonists might be considered in men with moderate to severe LUTS who have predominantly bladder storage symptoms [OAB]. (Level of evidence: 1a, Grade of Recommendation B) <p>The efficacy of the anticholinergic drug tolterodine, and lately also fesoterodine, was tested as a single agent in adult men with <u>bladder storage symptoms (OAB symptoms)</u> but without bladder outlet obstruction. Maximum trial duration was 25 weeks, but most of the trials lasted for only 12 weeks. In open-label trials with tolterodine, daytime frequency, nocturia, urgency incontinence, and IPSS [international prostate symptom score] were all significantly reduced compared to baseline values after 12-25 weeks (8, 9). In an open-label study with α-blocker non-responders, each answer of the IPSS questionnaire was improved during tolterodine treatment irrespective of storage or voiding symptoms (8). Randomized, placebo-controlled trials demonstrated that tolterodine can significantly reduce urgency incontinence and daytime or 24-hour frequency compared to placebo. It was also demonstrated that urgency related voiding is significantly reduced by tolterodine (10-12). Although nocturia, urgency, or IPSS were reduced in the majority of patients these parameters did not reach statistical significance in most of the trials.</p> <p>Tolerability and safety Muscarinic receptor antagonists are generally well tolerated and associated with approx. 3-10% study withdrawals which were not significantly different compared to placebo in most of the studies. Compared to placebo, drug-related adverse events appear with higher frequencies for dry mouth (up to 16%), constipation (up to 4%), micturition difficulties (up to 2%)</p>

	nasopharyngitis (up to 3%), and dizziness (up to 5%).
Geoffrion	<p>Methodik:</p> <ol style="list-style-type: none"> Suchzeitraum nicht angegeben Quality of evidence reported in these guidelines has been adapted from The Evaluation of Evidence criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care. [82] (I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial, III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees) Recommendations included in these guidelines have been adapted from the Classification of Recommendations criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care.[82] (A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action, B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action) <p>Ergebnisdarstellung: Treatment for Overactive Bladder</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Behavioural management</u> protocols and functional electrical stimulation should be offered in the spectrum of effective primary treatments for overactive bladder syndrome. (I-A) Overactive bladder syndrome patients should be offered a <u>choice between bladder training, functional electric stimulation, and anticholinergic therapy</u>, as there is no difference in cure rates. Combination therapy does not have a clear advantage over one therapy alone. (I-A) Since the most recent Cochrane update of this review, an additional randomized controlled trial was published comparing darifenacin with darifenacin and a behavioural modification program consisting of patient education given in a primary physician's office (timed voiding, dietary modifications, Kegel exercises). There were no significant differences between treatment groups in efficacy or health-related quality of life variables.⁶⁰ Oral <u>oxybutynin</u>, immediate and extended release, as well as transdermal oxybutynin, may be offered as treatment for overactive bladder syndrome, as they are associated with significant objective clinical improvement at 12 weeks. (I-A) Oxybutynin immediate release has superior cost-effectiveness but more side effects than other anticholinergics. (I-A) Adverse events associated with transdermal oxybutynin are fewer than with oral oxybutynin. (I-A) <u>Tolterodine</u>, immediate and extended release, may be offered as treatment for overactive bladder syndrome, as it is associated with significant objective clinical improvement at 12 weeks. (I-A) <u>Trospium</u>, immediate and extended release, may be offered as treatment for overactive bladder syndrome as it is associated with significant clinical improvement at 12 weeks. (I-A) Trospium is an adequate anticholinergic choice for overactive bladder syndrome patients with pre-existing cognitive impairment (II-B) and for overactive bladder syndrome patients taking concurrent CYP450 inhibitors. (III-B) <u>Solifenacin</u> may be offered as treatment for overactive bladder syndrome, as it is associated with significant objective clinical improvement at 12 weeks. (I-A) Solifenacin may be an adequate anticholinergic choice for elderly overactive bladder syndrome patients or patients with pre-existing cognitive dysfunction. (I-B) <u>Darifenacin</u> may be offered as treatment for overactive bladder syndrome, as it is associated with significant objective clinical improvement at 12 weeks. (I-A) Darifenacin is an adequate

	<p>anticholinergic choice for overactive bladder syndrome patients with pre-existing cardiac concerns or cognitive dysfunction. (I-B)</p> <p>8. <u>The choice of anticholinergic therapy should be guided by individual patient comorbidities, as objective efficacy of anticholinergic drugs is similar. (I-A)</u></p> <p>Several other comparative randomized controlled trials comparing anticholinergics have been published since the most recent Cochrane Review update. One trial compared solifenacin 5 mg and 10 mg daily with tolterodine extended release 4 mg daily.⁶² Subjective cure was significantly more common in the solifenacin group (59% vs. 49%, $P = 0.006$). Objective measures of improvement and withdrawals because of side effects were not significantly different between the groups. Another trial comparing darifenacin 15 mg and 30 mg daily with oxybutynin 5 mg 3 times daily showed comparable efficacy and improved tolerability of darifenacin.⁶³ The other trials compared fesoterodine 4 mg and 8 mg daily with tolterodine extended release 4 mg daily.^{64,65} Fesoterodine was superior to tolterodine on several objective measures of improvement such as urge incontinence episodes, severe urgency with incontinence, mean voided volume, and number of continent days per week. Diary dry rates were significantly better in the fesoterodine group than in the tolterodine group (64% vs. 57%; $P = 0.015$).^{64,65}</p> <p>Dose escalation does not improve objective parameters and causes more anticholinergic adverse effects. It is, however, associated with improved subjective outcomes. (I-A) To decrease side effects, switching to a lower dose or using an extended release formulation or a transdermal delivery mechanism should be considered. (I-A)</p> <p>9. <u>Oral or transdermal estrogen supplementation should not be recommended</u> for treatment of overactive bladder syndrome as its effects are comparable to placebo. (I-E)</p> <p><u>Vaginal estrogen can be suggested</u> for subjective improvements in overactive bladder syndrome symptoms. (III-B)</p>														
<p>Thuroff et al EAU guidelines on urinary incontinence. Eur Urol 2011</p>	<p>Leitlinie adressiert hauptsächlich das Management der Urininkontinenz als ein Syndrom und schlüsselt die Evidenz und Empfehlungen nicht systematisch getrennt nach UUI, SUI oder MUI auf.</p> <p>Im folgenden werden die Empfehlungen gelistet, die explizit – soweit vereinzelt vorhanden – die Dranginkontinenz (UUI) betreffen:</p> <table border="1" data-bbox="507 1279 1182 1485"> <thead> <tr> <th>Type of evidence</th> <th>LE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.</td> <td>1a</td> </tr> <tr> <td>Evidence obtained from at least one randomised trial.</td> <td>1b</td> </tr> <tr> <td>Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation.</td> <td>2a</td> </tr> <tr> <td>Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.</td> <td>2b</td> </tr> <tr> <td>Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Konservative Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> supervised bladder training: There is limited evidence that supervised bladder training is better than no treatment in women with UUI and mixed urinary incontinence (Level of evidence LE: 1b). BT does not improve an individual's capacity to discontinue drug therapy and maintain improvement of UUI (12). However, the addition of BT to antimuscarinic drugs may increase patient satisfaction with pharmacological treatment (15), including in patients previously dissatisfied with the antimuscarinic treatment (16). <p>Evidence summary:</p>	Type of evidence	LE	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.	1a	Evidence obtained from at least one randomised trial.	1b	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation.	2a	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	2b	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.	3	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.	4
Type of evidence	LE														
Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.	1a														
Evidence obtained from at least one randomised trial.	1b														
Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation.	2a														
Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	2b														
Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.	3														
Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.	4														

	<ul style="list-style-type: none"> • PFMT: There is no consistent difference between PFMT and bladder training for women with UUI or MUI. (Level of evidence: 2) • PFMT is better tolerated than oxybutynin for UUI. (Level of evidence: 2) • What remains unproven about PFMT (keine Unterscheidung zwischen Art der Inkontinenz) <ul style="list-style-type: none"> – There is a lack of evidence about what is the most effective regimen for PFMT. (Level of evidence: 4) – The long-term durability of PFMT, augmented or not by other therapies, remains uncertain in all clinical situations. (Level of evidence: 4) – There is insufficient evidence that adding electrical stimulation or vaginal cones to PFMT alters the efficacy of PFMT alone. (Level of evidence: 4) <p>Electrical stimulation (surface electrodes): Most evidence on electrical stimulation refers to women. The studies were considered to be of generally low quality, with small sample size and a variety of stimulation parameters, treatment regimes and outcome parameters. In addition, most of the studies lacked detail of the statistical methods used, e.g. power calculation. Due to the lack of consistency in the parameters used for electrical stimulation and in the outcome measures, it has not been possible to compare or pool data from most of these studies. The role of electrical stimulation is complicated by a lack of knowledge of how it might work in UI. Physiotherapists have used electrical stimulation to help women identify and contract pelvic floor muscles during PFMT. It has been suggested that electrical stimulation probably targets the pelvic floor directly in SUI, and the detrusor muscle or pelvic floor muscle or afferent innervation in UUI.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Evidence summary: The evidence is inconsistent for whether electrical stimulation alone can improve UI. (Level of evidence: 2) <ul style="list-style-type: none"> • Magnetic stimulation (Extracorporeal) Three RCTs induced magnetic stimulation in women with UI, using a coil placed over the sacral foramina. Two were poor-quality RCTs, with a short follow-up and an inconclusive effect in SUI and UUI or OAB (1,2). The third better-quality RCT observed no improvement in UUI or OAB after a longer 12-week follow-up and did not recommend treatment with magnetic stimulation (3). A further poor-quality RCT using the NeoControl chair also found no benefit in women with UUI or OAB (9). – Evidence summary: The negative or inconclusive effects obtained from the reviewed literature were considered to be consistent and generally applicable to adult women with SUI or UUI. There was a lack of evidence in men with UI. <ul style="list-style-type: none"> • PTNS = posterior tibial nerve stimulation. The reviewed studies included 2 RCTs of PTNS against sham treatment (1,2) and one comparing PTNS to tolterodine in patients with UUI (3). The results of studies of PTNS in women with refractory UUI are consistent. Considered together, these results allow the conclusion that PTNS has a benefit in women with UUI who have had no benefit from antimuscarinic therapy or who are not able to tolerate these drugs. However, there is no evidence that PTNS cures UUI in women. In men there is insufficient data to make a conclusion about efficacy. <p>Evidence summary</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - There are not enough data to make a conclusion about the effectiveness of PTNS in men (Level of evidence: 4) - PTNS is effective for improvement of UUI, but not curing UUI in some women who have had no benefit from antimuscarinic medication. (Level of evidence: 1b) - PTNS is no more effective than tolterodine for improvement of UUI in women. (Level of evidence: 2b) - No serious adverse events have been reported for PTNS in UUI. (Level of evidence: 3) <p>Drug Treatment</p> <p>Antimuscarinic drugs are currently the mainstay of treatment for UUI. Antimuscarinic agents differ in their pharmacological profiles, e.g. muscarinic receptor affinity and other modes of action, in their pharmacokinetic properties, e.g. lipid solubility and half-life, and in their formulation, e.g. immediate release (IR) or extended release (ER) and transdermal. The evaluation of cure/improvement of UI using oxybutynin and tolterodine IR formulations is made harder by the lack of a standard definition of improvement. Outcome measures vary and are not standardised, and never use 'cure' as a primary outcome. Meta-analysis of the published evidence is therefore not always possible.</p> <p>Evidence summary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxybutynin IR and transdermal, tolterodine IR, and propiverine IR provide a significantly better rate of cure/improvement compared to placebo. (Level of evidence: 1a) • Trospium IR provides significantly better reduction in incontinence episodes than placebo. (Level of evidence: 1a) <p>Extended-release (ER) and longer-acting antimuscarinic agents</p> <p>Most studies included patients with OAB, with a mean age of 55-60 years. Because most patients were women, the results can be generalised to women, but not to men. The reported rates for improvement or cure of UUI were only short term (up to 12 weeks). The evidence reviewed was consistent, indicating that ER formulations of antimuscarinics offer clinically significant short-term cure rates and improvement rates for UUI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Darifenacin</u> Two RCTs compared darifenacin to placebo, involving 838 patients (681 women). One study included only patients older than 65 years. The second study by Hill et al. found that darifenacin was superior to placebo for cure of UUI. No new data comparing darifenacin with placebo have been published since the AHRQ and Oregon Health and Science University systematic reviews, published in 2009 (1,2). • <u>Fesoterodine</u> Two randomised trials have been reported since the AHRQ review (4,5). Both trials compared fesoterodine, 8 mg/day, versus tolterodine ER, 4 mg/day, versus placebo. The first study reported higher cure rates with fesoterodine than with placebo, but also higher rates of dry mouth. In the second study, the cure rates were also higher than with placebo, but again with higher rates of dry mouth. These trials are consistent with previous reports showing the effectiveness of fesoterodine compared to no treatment (placebo). • <u>Oxybutynin</u>
--	---

	<p>None of the identified studies that compared oxybutynin ER with placebo included incontinence as a measured outcome. One study reported that oxybutynin ER produced less cognitive disturbance than placebo (6).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tolterodine</u> A study of mostly women (n=361) compared tolterodine ER, transcutaneous oxybutynin, and placebo (7). Tolterodine ER resulted in a significantly higher chance of cure than placebo. Another study (8) in 337 incontinent men and women calculated the daytime incontinence outcomes in a secondary analysis of data from a previous study of tolterodine ER in OAB with nocturia. The analysis found higher cure rates of UUI using tolterodine ER. These data are consistent with the studies summarised in the AHRQ and Oregon systematic reviews (1,2) showing that tolterodine was effective for improvement of UUI compared to placebo. • <u>Propiverine</u> We found three RCTs comparing propiverine ER with placebo, all with improvement of UUI as an outcome (9-11). All trials showed propiverine ER had a significant benefit over placebo in terms of improvement (11) and cure (9,10). Adverse effects reported included dry mouth and a prolonged QTc interval (9,10). • <u>Solifenacin</u> Karram et al. reported a study in 707 patients comparing solifenacin and placebo, although their primary outcome measure was urgency rather than incontinence (12). Cure rates for urgency were 58% for solifenacin and 42% for placebo. Concerning an improvement in UUI, there have been no high-quality studies published since the AHRQ and Oregon systematic reviews (1,2), which already contained useful data on improvement in UI with solifenacin. • <u>Trospium</u> Several authors (13-15) have done a secondary analysis of two previously published studies of trospium ER versus placebo (16,17). Cure rates for UUI were reported as 21% with trospium ER and 11% with placebo (14). <p>Evidence summary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER formulations of antimuscarinic agents are effective for improvement and cure of UUI. (Level of evidence: 1b) • ER formulations of antimuscarinic agents result in higher rates of dry mouth compared to placebo. (Level of evidence: 1b) • The clinical significance of prolonged QT for propiverine is uncertain. (Level of evidence: 3) <p><u>Comparison of antimuscarinic agents</u></p> <p>There is a considerable body of evidence covering this question, comprising over 40 RCTs and five systematic reviews. Nearly all the primary studies have been funded and sponsored by the manufacturer of the newer drug under evaluation, which forms the experimental arm of the RCT. It was noted that upward dose titration is often included in the protocol for the experimental arm, but not for the comparator arm (Table).</p>
--	--

Comparison of agents	No. of trials
Experimental IR agent vs. standard IR drug	11
Experimental ER agents vs. standard IR drug	19
Experimental ER agents vs. standard ER drug	12
Transcutaneous oxybutynin vs. standard IR oral drug	1
Transcutaneous oxybutynin vs. standard oral ER drug	1

In general, these studies have been designed for regulatory approval. They have a short treatment duration of typically 12 weeks and a primary outcome of a change in OAB symptoms rather than a cure of, or an improvement in, UUI, which were generally analysed as secondary outcomes. It is therefore difficult to use the results from these trials in daily clinical practice to select the best first-line drug or second-line alternative following the failure of initial treatment. A quality assessment carried out as part of the most recent systematic review found that all the trials were of low or moderate quality.

- For **cure of UI**, there was weak evidence that oxybutynin ER was more effective than tolterodine ER (1,7). Three recent studies found some evidence that fesoterodine, 8 mg daily, was better than tolterodine ER, 4 mg daily, for cure of UI (6,8,9).
- For **improvement in UI**, there was weak evidence that both oxybutynin ER and tolterodine ER were superior to tolterodine IR (2,3), and that oxybutynin ER was superior to tolterodine ER (3,7). Evidence from two trials where improvement in UI was the primary outcome suggests greater benefit is obtained with fesoterodine, 8 mg daily, compared with tolterodine ER, 4 mg daily (6,10). All other comparisons showed no difference in efficacy for improvement of UI.
- There was no evidence that any one antimuscarinic agent improved **QoL** more than another agent.
- **Dry mouth** is the most prevalent and most studied adverse effect of antimuscarinic agents. Good evidence indicates that, in general, ER formulations of both short-acting drugs and longer-acting drugs are associated with lower rates of dry mouth than IR preparations (1,3). Oxybutynin IR showed higher rates of dry mouth than tolterodine IR and trospium IR, but lower rates of dry mouth than darifenacin, 15 mg daily (1,3). Overall, oxybutynin ER had higher rates of dry mouth than tolterodine ER, but generally oxybutynin did not have higher rates for moderate or severe dry mouth.
- **Conclusion:**
there is no consistent evidence for the superiority of one antimuscarinic agent over another for the cure or improvement of UI. Recent trials with incontinence as the primary outcome suggest that fesoterodine, 8 mg daily, is superior to tolterodine ER, 4 mg daily, but meta-analysis is required to determine the size of effect. There is good evidence that ER, once-daily, and transdermal preparations, are associated with lower rates of dry mouth than ER preparations, although discontinuation rates are similar.

Evidence summary:

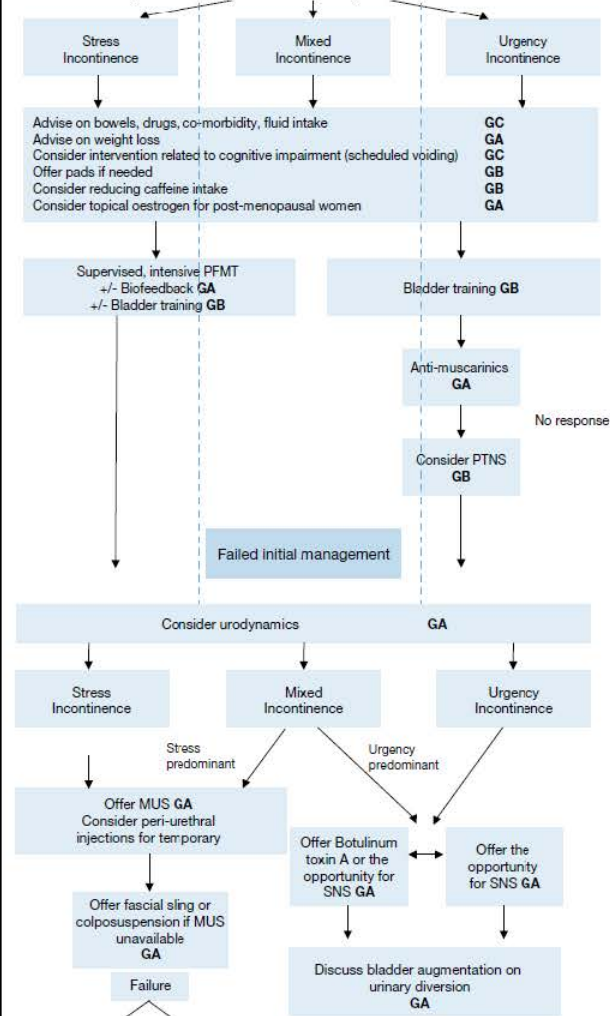
- There is no consistent evidence that one antimuscarinic drug is superior to an alternative antimuscarinic drug for cure or improvement of UUI (Level of evidence: 1a)
- The ER formulation of oxybutynin is superior to the ER and IR

	<p>formulations of tolterodine for improvement of UUI. (Level of evidence: 1b)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fesoterodine, 8 mg daily, is more effective than tolterodine ER, 4 mg daily, for cure and improvement of UUI. (Level of evidence: 1b) - ER and once-daily formulations of antimuscarinic drugs are generally associated with lower rates of dry mouth than IR preparations, although discontinuation rates are similar. (Level of evidence: 1b) - Oxybutynin IR or ER shows higher rates of dry mouth than the equivalent formulation of tolterodine. (Level of evidence: 1a) - There is no evidence that any particular antimuscarinic agent is superior to another for improvement in QoL. (Level of evidence: 1a) <p>In adults with UUI, does one type of antimuscarinic drug result in a greater likelihood of cure or improvement in UUI and/or greater improvement in QoL, and/or lesser likelihood of adverse effects compared to an alternative non-drug treatment?</p> <p><u>Antimuscarinic drugs vs. non-drug treatment in adults with UUI?</u></p> <p>The US Health Technology Appraisal found that trials were of low- or moderate-quality with none categorized as high quality. The main focus of the review was to compare the different drugs used to treat UUI. Non-drug treatments were mentioned only in the evidence tables for the treatment of UUI. The behavioural approaches included bladder training, multicomponent behavioural approaches and electrical stimulation. Only one of these studies showed superiority for behavioural therapy. In one study, multicomponent behavioural modification produced significantly greater reductions in incontinence episodes compared to oxybutynin, and higher patient satisfaction for behavioural versus drug treatment. In summary, although medication may enhance the effect of behavioural therapy, there is no evidence that behavioural therapy enhances the effect of drugs. In conclusion, there is no consistent evidence for the superiority of antimuscarinic drugs over non-drug treatments, especially behavioural treatment. More side effects have been reported for drug therapy compared to non-drug treatment. Electrical stimulation appears to be inferior to other treatment alternatives. Several trials have suggested that a combination of drug and behavioural therapy produce the best results, including in longterm follow-up.</p> <p>Evidence summary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - There is no consistent evidence to show superiority of drug therapy or behavioural therapy. (Level of evidence: 1b) - Behavioural treatment results in increased patient satisfaction versus drug treatment alone. (Level of evidence: 1b)
--	---

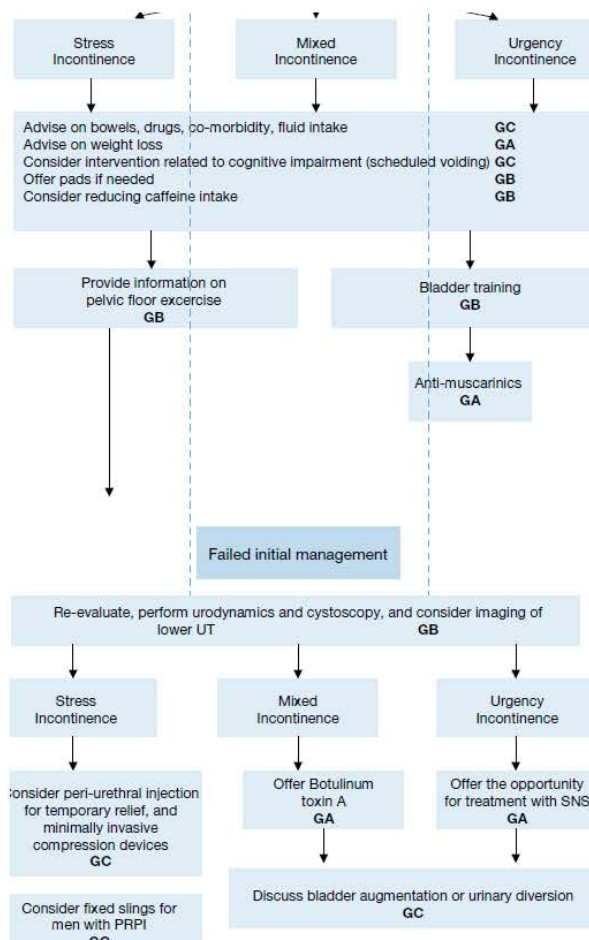
Behandlungsalgorithmus

GA = Grade of Recommendation A,
GB = Grade of Recommendation B

1. Woman presenting with Urinary Incontinence



2. Man presenting with Urinary Incontinence



**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2012-10-A-016
(Wirkstoff Mirabegron):**

Cochrane Library am 19.03.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Urinary Incontinence, Urge explode all trees	60
#2	MeSH descriptor Urinary Bladder, Overactive explode all trees	233
#3	(overactiv* AND bladder):ti,ab,kw or (overactiv* AND detrusor):ti,ab,kw or (urge AND incontinen*):ti,ab,kw	1076
#4	(#1 OR #2 OR #3) : 2012 to 2013	15

Cochrane Reviews [5] | Other Reviews [1] | Technology Assessments [1]

MEDLINE (PubMed) am 19.03.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]	1943
#2	Search overactiv*[Title/Abstract] AND bladder[Title/Abstract]	4057
#3	Search overactiv*[Title/Abstract] AND detrusor[Title/Abstract]	2019
#4	Search "urinary incontinence, urge"[Mesh]	451
#5	Search urge[Title/Abstract] AND incontinen*[Title/Abstract]	2913
#6	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5	7123
#7	Search guideline*[Title]	45039
#8	Search (#6) AND #7	24
#9	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5 Filters: Practice Guideline	23
#10	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5 Filters: Practice Guideline; Guideline	23
#11	Search (#8) OR #10	32
#12	Search (#8) OR #10 Filters: Publication date from 2012/08/01 to 2013/12/31	4
#13	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR (meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	144007
#14	Search (#6) AND #13	185
#15	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5 Filters: Systematic	291

	Reviews	
#16	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	291
#17	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	291
#18	Search (#14) OR #17	340
#19	Search (#14) OR #17 Filters: Publication date from 2012/08/01 to 2013/12/31	32
#20	Search (#19) NOT #12	31

#12 und #20 importiert

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ, DAHTA, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE und HSC-NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen „urinary incontinence“, „overactive bladder“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Die Recherche ergab insgesamt 50 Quellen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2012-B-042 (Wirkstoff MK4618):

Cochrane Library am 28.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Urinary Incontinence, Urge explode all trees	58
#2	MeSH descriptor Urinary Bladder, Overactive explode all trees	226
#3	(overactiv* AND bladder):ti,ab,kw or (overactiv* AND detrusor):ti,ab,kw or (urge AND incontinen*):ti,ab,kw	1061
#4	(#1 OR #2 OR #3)	1061
#5	(#4), from 2007 to 2012	446

Cochrane Reviews [18] | Other Reviews [16] | Clinical Trials [391] | Methods Studies [3] | Technology Assessments [4] | Economic Evaluations [14] | Cochrane Groups [0]
15 Cochrane Reviews, 3 Other Reviews, 1 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 28.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]	1770
#2	Search overactiv*[Title/Abstract] AND bladder[Title/Abstract]	3915
#4	Search overactiv*[Title/Abstract] AND detrusor[Title/Abstract]	1955
#5	Search "urinary incontinence, urge"[Mesh]	415
#6	Search urge[Title/Abstract] AND incontinen*[Title/Abstract]	2947
#7	Search (((#1) OR #2) OR #4) OR #5) OR #6	6764
#8	Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract]) OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	85640
#9	Search (#8) AND #7	127

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#10	Search (((#1) OR #2) OR #4) OR #5) OR #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	269
#11	Search (#9) OR #10	285
#12	Search (#10) OR #9 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	178

#12 101 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]	1770
#2	Search overactiv*[Title/Abstract] AND bladder[Title/Abstract]	3915
#4	Search overactiv*[Title/Abstract] AND detrusor[Title/Abstract]	1955
#5	Search "urinary incontinence, urge"[Mesh]	415
#6	Search urge[Title/Abstract] AND incontinen*[Title/Abstract]	2947
#7	Search (((#1) OR #2) OR #4) OR #5) OR #6	6771
#8	Search guideline*[Title]	43173
#9	Search (#8) AND #7	20
#10	Search (((#1) OR #2) OR #4) OR #5) OR #6 Filters: Practice Guideline; Guideline	22
#11	Search (#10) OR #9	28
#12	Search (#10) OR #9 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	26

#12 10 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen urinary incontinence, overactive bladder in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 145 Quellen.

Literatur:

Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (4): CD003193.

American Urological Association (AUA). Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline. Stand: May 2012.
http://www.auanet.org/content/media/OAB_guideline.pdf, Zugriff am 20.08.2012.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Die überaktive Blase (ÜAB). Stand: Juni 2010. AWMF Leitlinien Register Nr. 015/007.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-007I_S2k_Ueberaktive_Blase.pdf, Zugriff am 20.08.2012.

European Association of Urology (EAU). Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. Stand: 2010.
http://www.profnatali.it/SORGE/download/pbh_eau_guidelines_2010.pdf, Zugriff am 20.08.2012.

Herderschee R, Hay Smith E.Jean, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (7): CD009252.

Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay Smith E.Jean. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (1): CD005429.

Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay SJ, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (4): CD003781.

Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (4): CD003190.

Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, Hampel C, Neisius A, Schroder A, Tubaro A. EAU guidelines on urinary incontinence. Eur Urol 2011; 59 (3): 387-400.

Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (1): CD001308.

Bettez M, Tu IM, Carlson K, Corcos J, Gajewski J, Jolivet M, Bailly G. 2012 update: guidelines for adult urinary incontinence collaborative consensus document for the canadian urological association. Can Urol Assoc J 2012; 6 (5): 354-63.

Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. Eur Urol 2012; 62 (6): 1040-60.

Geoffrion R. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. J Obstet Gynaecol Can 2012; 34 (11): 1092-101.

Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. 2012; (12): CD003193.

Xu C, Jiang XZ, Zhang NZ, Zhao HF, Xu ZS. [Safety of solifenacin and tolterodine in the treatment of overactive bladder: a meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012; 92 (48): 3398-402.