Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirabegron (Betmiga)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4 A

Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.05.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **16**
Abkürzungsverzeichnis **19**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **21**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 22
4.2 Methodik 36
4.2.1 Fragestellung 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 38
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 45
4.2.5.3 Meta-Analysen 52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 80
4.3.1.3.1 Endpunkt „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT 82
4.3.1.3.2 Endpunkt „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT 90
4.3.1.3.3 Endpunkt „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT 97

4.3.1.3.4 Endpunkt „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ – RCT ... 104
4.3.1.3.5 Endpunkt „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT ... 111
4.3.1.3.6 Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ – RCT ... 118
4.3.1.3.7 Endpunkt „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ – RCT ... 122
4.3.1.3.8 Endpunkt „Lebensqualität: PPBC Score“ – RCT ... 131
4.3.1.3.9 Endpunkt „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire“ – RCT ... 135
4.3.1.3.10 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT ... 158
4.3.1.3.11 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT ... 163
4.3.1.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ – RCT ... 169
4.3.1.3.13 Endpunkt „Todesfälle“ – RCT ... 174
4.3.1.3.14 Endpunkt „Mundtrockenheit“ – RCT ... 177
4.3.1.3.15 Endpunkt „Obstipation“ – RCT ... 182
4.3.1.3.16 Endpunkt „Kopfschmerz“ – RCT ... 187
4.3.1.3.17 Endpunkt „Harnwegsinfekt/Zystitis“ – RCT ... 192
4.3.1.3.18 Endpunkt „Harnverhalt“ – RCT ... 197
4.3.1.3.19 Endpunkt „Hypertonie“ – RCT ... 202
4.3.1.3.20 Endpunkt „Kardiale Arrhythmie“ – RCT ... 207
4.3.1.3.21 Endpunkt „Schwindel“ – RCT ... 212
4.3.1.3.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT ... 217
4.3.1.3.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT ... 221
4.3.1.3.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT ... 224
4.3.1.3.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ – RCT ... 227
4.3.1.3.26 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT ... 230
4.3.1.3.27 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ – RCT ... 233
4.3.1.3.28 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ – RCT ... 236
4.3.1.3.29 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: PPBC Score“ – RCT ... 241
4.3.1.3.30 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire“ – RCT ... 244
4.3.1.3.31 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT ... 268
4.3.1.3.32 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT ... 274
4.3.1.3.33 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ – RCT ... 280
4.3.1.3.34 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Todesfälle“ – RCT ... 283
4.3.1.3.35 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mundtrockenheit“ – RCT ... 284
4.3.1.3.36 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Obstipation“ – RCT ... 290
4.3.1.3.37 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kopfschmerz“ – RCT ... 293

4.3.1.3.38 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Harnwegsinfekt/Zystitis“ – RCT ... 296
4.3.1.3.39 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Harnverhalt“ – RCT ... 299
4.3.1.3.40 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hypertonie“ – RCT ... 302
4.3.1.3.41 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiale Arrhythmie“ – RCT ... 308
4.3.1.3.42 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwindel“ – RCT ... 314
4.3.1.3.43 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 320
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 328
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 328
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 328
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 328
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 329
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 329
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 331
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 332
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 332
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 332
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 333
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 333
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 334
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 335
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 335
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 335
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 335
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 335
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 336
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 336
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 337
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 337
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 338
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 349
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 349
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 349
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 349
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 349
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 350
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 352
4.7 Referenzliste ... 353
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 357

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 361
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 363
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 365
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 367
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 413
Anhang 4-G : Liste der Relativen Risiken und der absoluten Risikoreduktionen als Effektschätzer für dichotome Endpunkte 461

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Studien, die als Datenquelle im Dossier verwendet werden 23
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion nach RCT 24
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit 26
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität 27
Tabelle 4-5: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit 30
Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 35
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion nach RCT 38
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ 83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-20: Meta-Analyse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin 87
Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ 90
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94

Tabelle 4-24: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin ... 95

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ ... 97

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101

Tabelle 4-28: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin ... 102

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ ... 104

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108

Tabelle 4-32: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin ... 109

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ ... 111

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114

Tabelle 4-36: Meta-Analyse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin ... 115

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ ... 118

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ ... 122

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Symptom Bother Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (*total HRQL*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Krankheitsbewältigung (Coping)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Betroffenheit (Concern)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Schlaf (Sleep)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Soziale Einschränkung (Social)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Lebensqualität: PPBC Score“ 131

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: PPBC Score“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Lebensqualität: PPBC Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire“ 135

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 6 (persönliche Beziehungen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 10 (Symptome)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-63: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin 148

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 158

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 160
Tabelle 4-67: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 161
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ ... 163
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165
Tabelle 4-71: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 167
Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ ... 169
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 170
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 171
Tabelle 4-75: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 172
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Todesfälle“ ... 174
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 175
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Mundtrockenheit“ ... 177
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mundtrockenheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 178
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 179
Tabelle 4-82: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 180
Tabelle 4-83: Operationalisierung von „Obstipation“ ... 182
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Obstipation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 184
Tabelle 4-86: Meta-Analyse für „Obstipation“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 185
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Kopfschmerz“ ... 187
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kopfschmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 189
Tabelle 4-90: Meta-Analyse für „Kopfschmerz“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin .. 190
Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Harnwegsinfekt/Zystitis“ ... 192
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 193
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 194
Tabelle 4-94: Meta-Analyse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 195
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Harnverhalt“ ... 197
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Harnverhalt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Tabelle 4-98: Meta-Analyse für „Harnverhalt“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 200
Tabelle 4-99: Operationalisierung von „Hypertonie“ ... 202
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hypertonie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 203
Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204
Tabelle 4-102: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 205
Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Kardiale Arrhythmie“ ... 207
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiale Arrhythmie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 208
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 209
Tabelle 4-106: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 210
Tabelle 4-107: Operationalisierung von „Schwindel“ ... 212
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwindel“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 213
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 214
Tabelle 4-110: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin ... 215
Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 219
Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 220

Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 222

Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 223

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 225

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 226

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 228

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 229

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 231

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 232

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 234

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 235

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 237

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 238

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 239

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 240

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Lebensqualität: PPBC Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 242

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Lebensqualität: PPBC Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 243

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 245

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 246

Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 247

Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 249

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 250

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 6 (persönliche Beziehungen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 251

Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 252

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 253

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 254

Tabelle 4-138: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 10 (Symptome)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht ... 255

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 256

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 257

Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 258

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 259

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 260

Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 6 (perönliche Beziehungen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 261

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 262

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter ... 264

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 265

Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 10 (Symptome)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht .. 266

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 268

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 269

Tabelle 4-151: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter 270

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 273

Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 274

Tabelle 4-154: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht 275

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 278

Tabelle 4-156: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 279

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 280

Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 281

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 282

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 283

Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 284

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 285

Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter 286

Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 289

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 290
Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 291
Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 292
Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 293
Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 294
Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 295
Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 296
Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 297
Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 298
Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 299
Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 300
Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 301
Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 302
Tabelle 4-178: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht 303
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 306
Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 307
Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 308
Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 309

Tabelle 4-183: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter 310

Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 313

Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht 314

Tabelle 4-186: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht 315

Tabelle 4-187: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter 318

Tabelle 4-188: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090) 319

Tabelle 4-189: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit 322

Tabelle 4-190: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität 323

Tabelle 4-191: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit 326

Tabelle 4-192: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 329

Tabelle 4-193: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 329

Tabelle 4-194: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 330

Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 330

Tabelle 4-196: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 331

Tabelle 4-197: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 333

Tabelle 4-198: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 333

Tabelle 4-199: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 334

Tabelle 4-200: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 336

Tabelle 4-201: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit 339

Tabelle 4-202: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität 340

Tabelle 4-203: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit 343

Tabelle 4-204: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 349

Tabelle 4-205: Liste der eingeschlossenen Studien 352

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-044 (DRAGON) ... 368
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-046 (SCORPIO) ... 377
Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-048 ... 386
Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-049 (TAURUS) ... 394
Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-090 ... 404
Tabelle 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-044 (DRAGON) ... 414
Tabelle 4-212 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-046 (SCORPIO) ... 420
Tabelle 4-213 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-048 ... 429
Tabelle 4-214 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-049 (TAURUS) ... 436
Tabelle 4-215 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-090 ... 445
Tabelle 4-216 (Anhang): Relatives Risiko und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte ... 462

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Abbildung 2: Meta-Analyse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 88

Abbildung 3: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 96

Abbildung 4: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 103

Abbildung 5: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 110

Abbildung 6: Meta-Analyse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 116

Abbildung 7: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)..... 149

Abbildung 8: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 150

Abbildung 9: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 151

Abbildung 10: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 152

Abbildung 11: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 6 (persönliche Beziehungen)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 153

Abbildung 12: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)..... 154

Abbildung 13: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)..... 155

Abbildung 14: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL) 156

Abbildung 15: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko..... 162

Abbildung 16: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.... 168

Abbildung 17: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko..... 173

Abbildung 18: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 181

Abbildung 19: Meta-Analyse für „Obstipation“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 186

Abbildung 20: Meta-Analyse für „Kopfschmerz“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 191

Abbildung 21: Meta-Analyse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 196

Abbildung 22: Meta-Analyse für „Harnverhalt“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 201

Abbildung 23: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 206

Abbildung 24: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 211

Abbildung 25: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 216

Abbildung 26: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)“ aus RCT – Subgruppen nach Geschlecht; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: männlich, unten: weiblich 248

Abbildung 27: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King’s Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)“ aus RCT – Subgruppen nach Alter; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre 263

Abbildung 28: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: Alter < 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 271

Abbildung 29: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 272

Abbildung 30: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: männliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 276

Abbildung 31: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: weibliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 277

Abbildung 32: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT – Subgruppe: < 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 287

Abbildung 33: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT – Subgruppe: ≥ 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 288

Abbildung 34: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT – Subgruppe: männliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 304

Abbildung 35: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT – Subgruppe: weibliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 305

Abbildung 36: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT – Subgruppe: < 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 311

Abbildung 37: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT – Subgruppe: ≥ 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko 312

Abbildung 38: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT – Subgruppe: männliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko..... 316

Abbildung 39: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT – Subgruppe: weibliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko..... 317

Abbildung 40 (Anhang): Flow-Chart der Phase IIb-Studie 178-CL-044 (DRAGON)..... 376

Abbildung 41 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-046 (SCORPIO) 385

Abbildung 42 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-048..... 393

Abbildung 43 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-049 (TAURUS) 403

Abbildung 44 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-090..... 412

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ER	*extended release*
FAS	*Full Analysis Set*
FAS-I	*Full Analysis Set - Incontinence*
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRQL	*Health Related Quality of Life*
ICIQ-OAB	*International Consultation on Incontinence Questionnaire – Overactive Bladder*
ITT	*Intention to Treat*
KHQ	*King's Health Questionnaire*
KI	Konfidenzintervall
LOCF	*Last Observation Carried Forward*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MID	*Minimally Important Difference*
MIR	Mirabegron
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.d.	nicht definiert
OAB-q	*Overactive Bladder - Questionnaire*
OR	Odds Ratio
PLA	Placebo
PPBC	*Patient Perception of Bladder Condition*
PVR	*post void residual*
pU	pharmazeutischer Unternehmer
qd	einmal täglich
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen

SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	*Standardized MedDRA Query*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TOL	Tolterodin
UE	Unerwünschtes Ereignis
ÜAB	Überaktive Blase
VAS	visuelle Analogskala
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den Zusatznutzen von Mirabegron bzgl. patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten. Die Darstellung beruht auf folgenden Komponenten:

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase.

Intervention:

Die zu betrachtende Intervention ist die Gabe des neuen Arzneimittels Mirabegron bei bestimmungsgemäßem Gebrauch.

Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Nutzenbewertung ist - wie in Modul 3 erläutert - Tolterodin 4mg retard (auch ER – extended release - genannt). Der bestimmungsgemäße Gebrauch wird vorausgesetzt.

Endpunkte:

Folgende relevante Endpunkte wurden betrachtet:

Wirksamkeit:
- Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden
- Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden
- Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden
- Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden
- Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden

Lebensqualität:
- EQ-5D
- OAB-q Fragebogen
- PPBC Score
- *King's Health Questionnaire*

Sicherheit/Verträglichkeit:
- Mortalität
- Unerwünschte Ereignisse

- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:
  - Mundtrockenheit
  - Obstipation
  - Kopfschmerz
  - Harnwegsinfekt / Zystitis
  - Harnverhalt
  - Hypertonie
  - Kardiale Arrhythmie
  - Schwindel

Studientypen:

Klinische Studien, bevorzugt randomisierte klinische Studien (RCT)

Datenquellen

Aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) sowie der systematischen Literaturrecherche und der Studienregisterrecherche ergeben sich folgende Datenquellen:

Tabelle 4-1: Übersicht der Studien, die als Datenquelle im Dossier verwendet werden

Studie	**Studientyp**	**Studienarme, die für die Bewertung relevant sind**
178-CL-044 (DRAGON)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase IIb	Mirabegron 50mg, Tolterodin 4 mg, Placebo
178-CL-046 (SCORPIO)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase III	Mirabegron 50mg, Tolterodin 4 mg, Placebo
178-CL-048	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase III	Mirabegron 50mg, Tolterodin 4 mg, Placebo
178-CL-090	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase III	Mirabegron 50mg, Tolterodin 4 mg, Placebo
178-CL-049 (TAURUS)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, aktivkontrolliert, Phase III	Mirabegron 50mg, Tolterodin 4 mg

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Suche nach RCT angewandt:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion nach RCT

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Syndrom der überaktiven Blase (imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz)	1	Erwachsene Patienten ohne Syndrom der überaktiven Blase oder Gesunde	1
Intervention	Mirabegron 50mg einmal täglich oder Mirabegron 25mg einmal täglich bei Vorliegen von Leber- und/oder Nierenfunktions-störungen	2	andere Intervention bzw. abweichende Mirabegron-Dosierung	2
Vergleichstherapie	Tolterodin 4mg einmal täglich oder Tolterodin 2mg einmal täglich bei Vorliegen von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen oder bei Vorliegen von Leber- und/oder Nierenfunktions-störungen	3	andere Vergleichstherapien bzw. abweichende Tolterodin-Dosierungen	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem der Endpunkte • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4
Studientyp	klinische Studie	5	keine klinische Studie	5
Studiendauer	mindestens 12 Wochen	6	kürzer als 12 Wochen	6
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	7	Sekundärpublikation ohne neue Daten	7

Abkürzungen: E = Einschlusskriterien, A = Ausschlusskriterien

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden primär die Ergebnisse von vier randomisierten klinischen Studien von höchster Qualität herangezogen. Die Studien

ermöglichen jeweils einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Mirabegron mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin für erwachsene Patienten, die unter dem Syndrom der überaktiven Blase leiden. Bei diesen vier Studien mit jeweils 12-wöchiger randomisierter und doppelblinder Behandlungsdauer handelt es sich um die Studien 178-CL-044, 178-CL-046, 178-CL-048 und 178-CL-090. Alle eingeschlossenen RCT besitzen jeweils niedriges Verzerrungpotential auf Studienebene. Die Darstellungen zum Zusatznutzen bzw. Zusatzschaden werden überwiegend anhand der Ergebnisse von Meta-Analysen dieser vier Studien abgeleitet. Für die Endpunkte, für die dies begründet nicht möglich war, wird dies gesondert hervorgehoben und diskutiert.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Mirabegron herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant. Die zur Erhebung der Lebensqualität herangezogenen Instrumente, deren Ergebnisse im Dossier dargestellt werden (EQ-5D, OAB-q, PPBC und *King's Health Questionnaire*), sind jeweils für das Indikationsgebiet der überaktiven Blase validiert und allgemein anerkannt.

Evidenzstufe:

Die Darstellung und der Nachweis des Zusatznutzens beruhen auf den Ergebnissen der zuvor charakterisierten vier randomisierten kontrollierten und doppelblinden klinischen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial bzw. deren meta-analytischer Zusammenschau und entspricht somit dem höchsten Evidenzgrad. Da die berücksichtigen Endpunkte alle direkt patientenrelevant sind, sind die abgeleiteten Zusatznutzenkategorien unmittelbar im Sinne des SGB V und der Verfahrensordnung interpretierbar.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse pro Endpunkt aufgeführt. Subgruppenergebnisse werden dabei wie folgt interpretiert: Liegt ein Beleg für Interaktion (p-Wert < 0,05) vor, werden die Zusatznutzenergebnisse ausschließlich für die Subgruppen diskutiert und angegeben. Lediglich in den Fällen, in denen die Ergebnisse gleichgerichtet in den jeweiligen Subgruppen sind, werden in Klammern auch die resultierenden Zusatznutzenkategorie für die Gesamtpopulation mit aufgeführt. Liegt ein Hinweis auf Interaktion vor (0,05≤ p-Wert < 0,02), werden die Subgruppenergebnisse dargestellt, der Zusatznutzen wird aber auf Ebene der Gesamtpopulation eingestuft.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **Hedges' g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,14 [-0,21;-0,06], p<0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,10 [-0,20;0,002], p=0,055	kein Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,08 [-0,19;0,02], p=0,124	kein Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden	-0,04 [-0,11;0,04], p=0,351	kein Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,09 [-0,17;-0,01], p=0,027	Beleg für geringen Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
EQ-5D (visuelle Analogskala)	0,05 [-0,08;0,18], p=0,47	kein Zusatznutzen	178-CL-046	-
OAB-q Fragebogen				
– *Symptom Bother Score*	-0,06 [-0,19;0,07], p=0,35	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,15
Männer	0,00 [-0,24;0,25], p=0,97			
Frauen	-0,09 [-0,24;0,06], p=0,25			
–Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt *(total HRQL)*	0,07 [-0,05;0,20], p=0,26	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,15
Männer	-0,03 [-0,28;0,21], p=0,78			
Frauen	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13			
– Krankheitsbewältigung (*Coping*)	0,03 [-0,28;0,21], p=0,78	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,12
Männer	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13			
Frauen	0,03 [-0,10;0,16], p=0,64			
– Betroffenheit (*Concern*)	0,11 [-0,01;0,24], p=0,08		178-CL-046	0,021
Männer	-0,07 [-0,31;0,18], p=0,58	kein Zusatznutzen		
Frauen	0,19 [0,03;0,34], p=0,016	kein Zusatznutzen		
– Schlaf (*Sleep*)	0,06 [-0,07;0,19], p=0,35	kein Zusatznutzen	178-CL-046	-
– Soziale Einschränkung (*Social*)	0,08 [-0,05;0,21], p=0,21	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,17
Männer	-0,06 [-0,30;0,19], p=0,65			
Frauen	0,14 [-0,01;0,29], p=0,08			

(Fortsetzung)

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
PPBC Score	0,02 [-0,13;0,18], p=0,78		178-CL-046	
Männer	0,28 [0,02; 0,53], p=0,033	kein Zusatznutzen		0,005
Frauen	-0,08 [-0,24;0,30], p=0,30	kein Zusatznutzen		
< 65 Jahre	-0,11 [-0,28;0,06], p=0,19	kein Zusatznutzen		0,035
≥ 65 Jahre	0,25 [0,03; 0,47], p=0,029	kein Zusatznutzen		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
King's Health Questionnaire				
– Domain 1 (allgemeine Gesundheit)	-0,07 [-0,18;0,03], p=0,18	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	-0,17 [-0,32;-0,03], p=0,02	kein Zusatznutzen	178-CL-048[&]	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	0,14 [-0,02;0,30], p=0,08	kein Zusatznutzen	178-CL-090[&]	-
– Domain 3 (Einschränkung im Alltag)	-0,07 [-0,20;0,07], p=0,33	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	0,116
Männer	0,08 [-0,13;0,30], p=0,45			
Frauen	-0,12 [-0,24;0,01], p=0,07			
– Domain 4 (körperliche Einschränkung)	-0,08 [-0,21;0,05], p=0,23	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 5 (soziale Einschränkung)	-0,04 [-0,14;0,07], p=0,51	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 6 (persönliche Beziehungen)	0,05 [-0,07;0,17], p=0,43	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 7 (Gefühlszustand)	-0,07 [-0,17;0,04], p=0,22	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	0,166
< 65 Jahre	-0,12 [-0,25;0,01], p=0,08			
≥ 65 Jahre	0,04 [-0,14;0,23], p=0,64			
– Domain 8 (Schlaf/Energie)	-0,10 [-0,21;0,01], p=0,07	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)	0,01 [-0,09;0,12], p=0,83	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 10 (Symptome)	+0,00 [-0,15:0,16], p=0,95	kein Zusatznutzen	178-CL-090	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall
[&] Wegen zu hoher Heterogenität ist keine Meta-Analyse sinnvoll, deshalb werden die Einzelergebnisse pro Studie berichtet.

Tabelle 4-5: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **OR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Inter-aktions-p-Wert** **wenn p<0,2**
Unerwünschte Ereignisse	0,79 [0,67;0,93], p=0,005	Beleg für geringen Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,159
< 65 Jahre	0,86 [0,71;1,05], p=0,14			
≥ 65 Jahre	0,67 [0,51;0,89], p=0,006			
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	1,02 [0,56;1,84], p=0,95	(kein Zusatznutzen/-schaden)	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,029
Männer	3,42 [0,92;12,73], p=0,07	kein Zusatznutzen/-schaden		
Frauen	0,64 [0,32;1,31], p=0,22	kein Zusatznutzen/-schaden		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,99 [0,66;1,49], p=0,96	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Todesfälle	keine Meta-Analyse durchgeführt	kein Zusatznutzen/-schaden		-
Mundtrockenheit	0,31 [0,16;0,59], p<0,001	(Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen)	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,034
< 65 Jahre	0,44 [0,26;0,74], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen		
≥ 65 Jahre	0,16 [0,08;0,34], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen		
Obstipation	0,94 [0,57;1,54], p=0,80	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Kopfschmerz	1,24 [0,77;2,00], p=0,38	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Harnwegsinfekt/Zystitis	0,69 [0,46;1,04], p=0,07	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Harnverhalt	0,74 [0,09;5,96], p=0,78	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Hypertonie	0,86 [0,57;1,29], p=0,46	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,123
Männer	0,55 [0,28;1,10], p=0,09			
Frauen	1,07 [0,66;1,75], p=0,77			

(Fortsetzung)

Tabelle 4-5: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **OR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Inter-aktions-p-Wert** **wenn p<0,2**
Kardiale Arrhythmie	0,87 [0,54;1,40], p=0,57	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,189
< 65 Jahre	1,15 [0,60;2,20], p=0,48			
≥ 65 Jahre	0,60 [0,29;1,24], p=0,17			
Schwindel	0,88 [0,44;1,76], p=0,717	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,081
Männer	2,53 [0,70;9,11], p=0,155			
Frauen	0,59 [0,22;1,63], p=0,31			

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Die in Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-5 bereits angegebenen Einschätzungen zum Zusatznutzen bzw. –schaden werden nachfolgend begründet und diskutiert. Es wird speziell noch einmal erläutert, worin der Zusatznutzen besteht und inwieweit es sich um patientenrelevante Ergebnisse handelt. Weiterhin wird jeweils auf das Ausmaß des Zusatznutzens und seine Wahrscheinlichkeit eingegangen.

Es werden daher in dieser Zusammenfassung ausschließlich diejenigen Endpunkte besprochen, bezüglich derer in den zuvor genannten Tabellen (Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-5) Zusatznutzenkategorien (d.h. nicht quantifizierbar, gering, beträchtlich oder erheblich) genannt sind. Bezüglich zweier Endpunkte der Lebensqualität (Betroffenheit als Dimension des OAB-q sowie der PPBC-Score) wird erläutert, weshalb trotz statistisch signifikanter Effekte zugunsten von Mirabegron dafür kein weiterer Zusatznutzenbeleg gesehen wird.

Mittlere Harnfrequenz pro 24 Stunden

Der Zusatznutzen für Mirabegron bezüglich dieses wichtigen Symptoms der ÜAB besteht in einer Verringerung der mittleren Harnfrequenz pro 24 Stunden. Aus der Meta-Analyse der vier relevanten Studien ergab sich eine statistisch signifikante absolute Verringerung der mittleren Harnfrequenz um 0,32 (95%-Konfidenzintervall: -0,51; -0,14) Episoden pro 24 Stunden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin (das standardisierte Effektmaß Hedges‘ g betrug -0,14). Der Patient nimmt diese Verringerung unmittelbar wahr. Die Schwere der Symptomatik wird dabei patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen, unter anderem abhängig von der Schwere der Ausprägung des Symptoms beim Patienten, der psychischen und physischen Konstitution, Komorbiditäten und auch bereits erfolgten (erfolglosen) Therapie-Episoden. Deshalb wird der Endpunkt als Morbiditäts-Endpunkt bezüglich seines Schweregrades zwischen „schwerwiegend“ und „nicht schwerwiegend“ eingestuft. Dies rechtfertigt insgesamt einen geringen Zusatznutzen. Es handelt sich um einen Beleg, da der Effekt mittels eines statistisch signifikanten Ergebnisses der Meta-Analyse aus vier hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial abgesichert ist.

Mittlere nächtliche Harnfrequenz

Der Zusatznutzen für Mirabegron bezüglich dieses wichtigen Symptoms der ÜAB besteht in einer Verringerung der mittleren nächtlichen Harnfrequenz. Aus der Meta-Analyse der vier relevanten Studien ergab sich eine statistisch signifikante absolute Verringerung der mittleren Harnfrequenz um 0,08 (95%-Konfidenzintervall: -0,61; -0,004) Episoden pro 24 Stunden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin (das standardisierte Effektmaß Hedges‘ g betrug -0,09). Der Patient nimmt diese Verringerung unmittelbar wahr. Die Schwere der Symptomatik wird dabei sicher auch patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen, unter anderem abhängig von der Schwere der Ausprägung des Symptoms

beim Patienten, psychischer und physischer Konstitution, Komorbiditäten und auch bereits erfolgten (erfolglosen) Therapie-Episoden. Deshalb wird der Endpunkt als Morbiditäts-Endpunkt zwischen „schwerwiegend“ und „nicht schwerwiegend“ eingestuft. Dies rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen. Es handelt sich um einen Beleg, da der Effekt mittels eines statistisch signifikanten Ergebnisses der Meta-Analyse aus vier hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial abgesichert ist.

OAB-q: Betroffenheit

Bezüglich der Dimension „Betroffenheit“ (*concern*) des Lebensqualitätsinstruments OAB-q ergab sich aus der Meta-Analyse ein statistisch nicht signifikanter Effekt von 0,11 (Hedges‘ g; 95%-Konfidenzintervall: -0,01; 0,24) zugunsten von Mirabegron. Das heißt, dass die Betroffenheit bezüglich der ÜAB-Symptome im Behandlungsverlauf unter Mirabegron stärker zurückging als unter Tolterodin. Bei gleichzeitigem Beleg für eine Wechselwirkung bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ zeigte sich bei den Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron (Hedges‘ g = 0,19, 95%-Konfidenzintervall: 0,03; 0,34). Bei Männern lag ein statistisch nicht signifikanter Effekt vor. Damit ist der Subgruppeneffekt bezüglich des Geschlechtes nicht gleichgerichtet. Da der Effekt nur in der Subgruppe der Frauen und nur in dieser einen Dimension des OAB-q aufgetreten ist, er außerdem hinsichtlich der Größenordnung nur von fraglicher Relevanz für die Patientinnen ist und auf dem Ergebnis nur einer Studie beruht, wird daraus kein Zusatznutzenbeleg für Mirabegron abgeleitet.

PPBC

Bezüglich des Lebensqualitätsinstruments PPBC zeigte sich aus der Meta-Analyse ein statistisch nicht signifikanter Effekt von 0,02 (Hedges‘ g; 95%-Konfidenzintervall: -0,13; 0,18). Bei gleichzeitigem Beleg für eine Wechselwirkung sowohl bezüglich des Merkmals „Geschlecht“, als auch bezüglich des Merkmals „Alter“ zeigte sich bei Männern und bei älteren Patienten (Patienten, die mindestens ihr 65. Lebensjahr vollendet hatten) jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron (Männer: Hedges‘ g = 0,28, 95%-Konfidenzintervall: 0,02; 0,53; ältere Patienten: Hedges‘ g = 0,25, 95%-Konfidenzintervall: 0,03; 0,47). In den jeweils alternativen Subgruppen (Frauen; jüngere Patienten) lagen statistisch nicht signifikante Effekte vor. Damit sind die Subgruppeneffekte bezüglich beider Merkmale jeweils nicht gleichgerichtet. Da der Effekt in diesen beiden Subgruppen bezüglich Hedges‘ g nur von fraglicher Relevanz für die Patienten ist und außerdem auf dem Ergebnis nur einer Studie beruht, für die der Endpunkt PPBC hohes Verzerrungspotenzial besitzt, wird daraus jeweils kein Zusatznutzenbeleg für Mirabegron abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Der meta-analytische Effektschätzer für die Senkung der Nebenwirkungshäufigkeit unter Mirabegron ist ein statistisch signifikantes Odds Ratio von 0,79 (95%-Konfidenzintervall 0,67; 0,93). Es handelt sich um eine relevante Vermeidung anderer, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, die von daher einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Da der Effekt zugunsten von Mirabegron bei schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht in vergleichbarem Ausmaß auftritt, bezieht er sich in der Gesamtschau bezogen auf alle unerwünschten Ereignisse folglich überwiegend auf leichte Nebenwirkungen. Außerdem ist durch die Quantifizierung der Unterschiede in den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zwischen Mirabegron und Tolterodin festzustellen, dass der Effekt hauptsächlich durch das verringerte Auftreten der Mundtrockenheit unter Mirabegron vermittelt wird. Insofern besitzt dieser Endpunkt unterstützenden Charakter für den Beleg eines Zusatznutzens durch verringerte Mundtrockenheit (siehe die nachfolgende Diskussion). Er rechtfertigt damit nach Auffassung von Astellas einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Mundtrockenheit

Die Mundtrockenheit ist eine bekannte, typische Nebenwirkung des Tolterodins und der Klasse der Anticholinergika. Sie ist eine wesentliche Ursache für Therapieabbrüche, insgesamt niedrige Adhärenz und Therapiezufriedenheit unter Anticholinergika. Bei der Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit mit einem meta-analytisch geschätzten Odds Ratio von 0,31 (95%-Konfidenzintervall: 0,16; 0,59) handelt es sich um eine bedeutsame Vermeidung anderer, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, die von daher einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt.

Da ein Beleg auf einen Subgruppeneffekt bezüglich des Alters für die Häufigkeit der Mundtrockenheit vorliegt, wurden die beiden Subgruppen bezüglich des Alters separat meta-analytisch ausgewertet. Es ergab sich in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich einer Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit unter Mirabegron, der bei den jüngeren Patienten (diejenigen, die noch nicht das 65. Lebensjahr vollendet haben) etwas geringer ausfällt. Dabei überlappen die Konfidenzintervalle beider Subgruppenschätzer und rechtfertigen jeweils auch separat bezüglich des Ausmaßes einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Effekt zugunsten von Mirabegron ist also bezüglich der Alters-Subgruppen gleichgerichtet, weshalb für die gesamte Zielpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Mirabegron vorliegt.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen weiteren Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung

Damit ergibt sich in der **Gesamtschau** für erwachsene Patienten, die unter dem Syndrom der überaktiven Blase leiden, ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Mit dieser Einschätzung würdigt Astellas die im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegte gering verbesserte Wirksamkeit und die belegte beträchtlich verringerte Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit. Damit wird die Therapie mit Mirabegron sowohl für die Patienten mit ÜAB und insgesamt für die GKV im Vergleich zu Tolterodin positive Auswirkungen haben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den Zusatznutzen von Mirabegron bzgl. patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten. Die Darstellung beruht auf folgenden Komponenten:

Patientenpopulation:
Erwachsene Patienten, die unter dem Syndrom der überaktiven Blase leiden.

Intervention:
Die zu betrachtende Intervention ist die Gabe des neuen Arzneimittels Mirabegron bei bestimmungsgemäßem Gebrauch.

Vergleichstherapie:
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Nutzenbewertung ist - wie in Modul 3 erläutert - Tolterodin 4mg retard (auch ER – *extended release* - genannt). Der bestimmungsgemäße Gebrauch wird vorausgesetzt.

Endpunkte:
Folgende relevanten Endpunkte wurden betrachtet:

Wirksamkeit:
- Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden
- Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden
- Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden
- Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden
- Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden

Lebensqualität:
- EQ-5D
- OAB-q Fragebogen
- PPBC Score
- *King's Health Questionnaire*

Sicherheit/Verträglichkeit:
- Mortalität
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:
  - Mundtrockenheit
  - Obstipation
  - Kopfschmerz
  - Harnwegsinfekt / Zystitis
  - Harnverhalt
  - Hypertonie
  - Kardiale Arrhythmie
  - Schwindel

Studientypen:
Klinische Studien, bevorzugt randomisierte klinische Studien (RCT)

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion nach RCT

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Syndrom der überaktiven Blase (imperativem Harndrang, erhöhter Miktions-frequenz und/oder Dranginkontinenz)	1	Erwachsene Patienten ohne Syndrom der überaktiven Blase oder Gesunde	1
Intervention	Mirabegron 50mg einmal täglich oder Mirabegron 25mg einmal täglich bei Vorliegen von Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen	2	andere Intervention bzw. abweichende Mirabegron-Dosierung	2
Vergleichstherapie	Tolterodin 4mg einmal täglich oder Tolterodin 2mg einmal täglich bei Vorliegen von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen oder bei Vorliegen von Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen	3	andere Vergleichstherapien bzw. abweichende Tolterodin-Dosierungen	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4	Ergebnisse zu keinem der Endpunkte • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet.	4
Studientyp	klinische Studie	5	keine klinische Studie	5
Studiendauer	mindestens 12 Wochen	6	kürzer als 12 Wochen	6
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten	7	Sekundärpublikation ohne neue Daten	7

Abkürzungen: E = Einschlusskriterien, A = Ausschlusskriterien

Begründung für die einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation zur Beurteilung des Zusatznutzens muss der Indikation für das zu bewertende Arzneimittel Mirabegron entsprechen. Da Mirabegron ein Anwendungsgebiet umfasst, sind ausschließlich Studien an Patienten innerhalb der Indikation einzuschließen (erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase).

Intervention:

Die zu betrachtende Intervention ist das hier beschriebene neue Arzneimittel Mirabegron, wobei der bestimmungsgemäße Gebrauch gegeben sein muss.

Vergleichstherapie:

Die Vergleichstherapie muss der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Nutzenbewertung entsprechen, wobei ebenfalls der bestimmungsgemäße Gebrauch derselben gegeben sein muss (Tolterodin).

In den randomisierten Studien muss mindestens in einem Studienarm diese Vergleichstherapie untersucht worden sein. Das Ausschlusskriterium A3 ist mithin nicht so zu interpretieren, dass in den relevanten Studien nicht gegebenfalls zusätzliche Vergleichstherapien oder –gruppen untersucht worden sein können. So ist es zum Beispiel für die Betrachtung des medizinischen Nutzens von Mirabegron von Vorteil, wenn zusätzlich eine Placebo-Behandlung mitgeführt wurde. Studien, die jedoch keine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalteten (evtl. nur placebokontrollierte Studien), sind hier nicht zu betrachten und deshalb ausgeschlossen.

Endpunkte:

Es müssen mindestens Informationen zu einer der für die Nutzenbewertung sozialrechtlich relevanten Dimensionen Wirksamkeit, Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/ Verträglichkeit untersucht und berichtet sein, um relevante Evidenz für die Nutzenbewertung zu beinhalten.

Studientyp:

Es wird für eine umfassende Nutzenbewertung nach allen klinischen Studientypen gesucht, die eine vergleichende Beurteilung von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Den höchsten Evidenzgrad stellen randomisierte kontrollierte Studien dar, die entsprechend – bei Vorhandensein – primär zur Nutzenbewertung heranzuziehen sind. Sollten jedoch andere vergleichende klinische Studien im Indikationsgebiet (zusätzlich) identifiziert werden, ist zu prüfen, inwieweit diese unter Einhaltung der anderen Einschlusskriterien einen Beitrag zur Nutzenbewertung liefern können. Aus diesem Grund wird die Suche hier zunächst nicht auf RCT eingeschränkt.

Studiendauer:
Als relevante Mindeststudiendauer wurden hier 12 Wochen festgesetzt, da diese Dauer als patientenrelevant anzusehen ist und für den prinzipiell nicht zeitlich begrenzten Einsatz von Mirabegron eine adäquate Basis darstellt, den Zusatznutzen im Hinblick auf die tatsächliche Versorgungssituation abzubilden. Studien kürzerer Dauer sind für bestimmte Substanzen in der Lage, Kurzzeiteffekte abzubilden. Es wird hier jedoch davon ausgegangen, dass solche Kurzzeiteffekte einerseits in den Studien längerer Dauer ebenfalls abgebildet und für sich allein betrachtet werden können, andererseits keine zusätzliche Patientenrelevanz über Evidenz aus Studien von mindestens 12 Wochen Dauer hinaus besitzen. Diese Festlegung ist damit im Einklang zur aktuellen CHMP-Guideline „*Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence*" (EMA, 2013).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. In folgenden Datenbanken wurde hierzu recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die Suchstrategie pro Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Auf die Anwendung spezieller Suchfilter für RCT wurde verzichtet (siehe 4.2.2).

Es ist gewährleistet, dass unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien aus 4.2.2 alle relevanten Studien aus den o.g. Datenbanken identifiziert werden. Bei der Sichtung relevanter Quellen kann es sich jedoch herausstellen, dass relevante Studien mehrfach (ggfs. nur Teilergebnisse) publiziert wurden. In solchen Fällen wird geprüft, ob es sich um solch eine Sekundärpublikation handelt und ob zusätzliche oder ggfs. abweichende Daten in solchen multiplen Publikationen enthalten sind. Arbeiten, die über die „Primärpublikation“ hinaus keine neuen Daten enthalten, werden daraufhin nicht weiter berücksichtigt und ausgeschlossen (Ausschlusskriterium A7 in Abschnitt 4.3.1.1.2).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

In folgenden Studienregistern wurden jeweils Suchen nach RCT durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund

Die spezifischen Suchstrategien pro Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die mittels der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (bzgl. der definierten Ein- und Ausschlusskriterien) hin beurteilt und ggfs. als Volltexte beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Erhalt der Volltexte wurden diese erneut von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle von positiver Einordnung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Die Selektion der Treffer aus den Studienregistern wurde analog durchgeführt. Die zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – als Volltexte beschafft bzw. auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- bzw. Endpunktebene wurde anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-F beurteilt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung der randomisierten klinischen Studien (RCT) erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flow-Charts beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

---

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Charakteristika der Studienpopulationen:

Die Charakteristika der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) werden anhand demographischer Angaben, Krankheitslast und der Vortherapie jeweils zu Studienbeginn beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Art der Inkontinenz (keine Inkontinenz, gemischte Inkontinenz oder Dranginkontinenz)
- Symptomdauer
- Medikamentöse Vorbehandlung der ÜAB

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:

Als patientenrelevante Endpunkte werden Ergebnisse zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit nach 12 Wochen Behandlungsdauer dargestellt. Aufgrund des Vorliegens einer Studie mit längerer Laufzeit (12 Monate) werden die Ergebnisse dieser Studie zusätzlich für die Behandlungsdauer von 12 Monaten aufgeführt. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden dargestellt:

Wirksamkeit:

- **Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden**

  Dieser Endpunkt wird anhand von Patiententagebüchern erhoben, d.h. die Ereignisse werden unmittelbar vom Patienten erlebt und erfasst. Es wird jeweils der Mittelwert über die letzten drei Tage vor der jeweils relevanten Visite (z.B. „Baseline“, „Woche 12“) herangezogen. Dies entspricht dem anerkannten Vorgehen zur Auswertung dieser Tagebücher, wie es u.a. in der gültigen CHMP-Guideline „*Guideline on the clinical investiagtion of medicinal products for the treatment of urinary incontinence*“ (EMA, 2013) beschrieben ist. Diese Definition besitzt explizite Gültigkeit auch für die Indikation der ÜAB.

  Da die erhöhte Anzahl von Miktionen (hier als „Harnfrequenz“ bezeichnet) zu den Hauptsymptomen der ÜAB gehört, besitzt sie unmittelbare und spezifische Patientenrelevanz. Eine Verbesserung bezüglich dieses Endpunktes entspricht direkt einer verringerten Symptomatik.

- **Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden**

  Dieser Endpunkt wird anhand von Patiententagebüchern erhoben, d.h. die Ereignisse werden unmittelbar vom Patienten erlebt und erfasst. Es wird jeweils der Mittelwert über die letzten drei Tage vor der jeweils relevanten Visite (z.B. „Baseline“, „Woche 12“) herangezogen. Dies entspricht dem anerkannten Vorgehen zur Auswertung dieser Tagebücher, wie es u.a. in der gültigen CHMP-Guideline „*Guideline on the clinical investiagtion of medicinal products for the treatment of urinary incontinence*“ (EMA, 2013) beschrieben ist. Diese Definition besitzt explizite Gültigkeit auch für die Indikation der ÜAB.

  Da die Inkontinenz bei den betroffenen Patienten zu den als besonders belastend erlebten Symptomen der ÜAB gehört, besitzt sie unmittelbare und spezifische Patientenrelevanz. Nicht alle ÜAB-Patienten leiden unter Inkontinenz. Insofern kann eine Veränderung dieses Endpunktes hier lediglich für die Subpopulation analysiert werden, die zur jeweiligen Erhebung bei Studienbeginn (Baseline) mindestens eine Inkontinenz-Episode im fraglichen Zeitintervall berichtet hatten. Diese Subpopulation wird in den Ergebnisdarstellungen mit dem Suffix „Inkontinenz“ zur genaueren Spezifikation des Auswertungskollektivs gekennzeichnet. Dieser Endpunkt ist demzufolge nur für diese Subpopulation patientenrelevant. Eine Verbesserung bezüglich dieses Endpunktes entspricht direkt einer verringerten Symptomatik.

- **Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden**

  Dieser Endpunkt wird anhand von Patiententagebüchern erhoben, d.h. die Ereignisse werden unmittelbar vom Patienten erlebt und erfasst. Es wird jeweils der Mittelwert über die letzten drei Tage vor der jeweils relevanten Visite (z.B. „Baseline“, „Woche 12“) herangezogen. Dies entspricht dem anerkannten Vorgehen zur Auswertung dieser Tagebücher, wie es u.a. in der gültigen CHMP-Guideline „*Guideline on the clinical investiagtion of medicinal products for the treatment of urinary incontinence*“ (EMA, 2013) beschrieben ist. Diese Definition besitzt explizite Gültigkeit auch für die Indikation der ÜAB.

  Da die Dranginkontinenz bei den betroffenen Patienten zu den als besonders belastend erlebten Symptomen der ÜAB gehört, besitzt sie unmittelbare und spezifische Patientenrelevanz. Nicht alle ÜAB-Patienten leiden unter Dranginkontinenz. Insofern kann eine Veränderung dieses Endpunktes hier lediglich für die Subpopulation analysiert werden, die zur jeweiligen Erhebung bei Studienbeginn (Baseline) mindestens eine Dranginkontinenz-Episode im fraglichen Zeitintervall berichtet hatten. Diese Subpopulation wird in den Ergebnisdarstellungen mit dem Suffix „Inkontinenz“ zur genaueren Spezifikation des Auswertungskollektivs gekennzeichnet. Dieser Endpunkt ist demzufolge nur für diese Subpopulation patientenrelevant. Eine Verbesserung bezüglich dieses Endpunktes entspricht direkt einer verringerten Symptomatik.

- **Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden**

  Dieser Endpunkt wird anhand von Patiententagebüchern erhoben, d.h. die Ereignisse werden unmittelbar vom Patienten erlebt und erfasst. Es wird jeweils der Mittelwert über die letzten drei Tage vor der jeweils relevanten Visite (z.B. „Baseline“, „Woche 12“) herangezogen. Dies entspricht dem anerkannten Vorgehen zur Auswertung dieser Tagebücher, wie es u.a. in der gültigen CHMP-Guideline „*Guideline on the clinical investiagtion of medicinal products for the treatment of urinary incontinence*“ (EMA, 2013) beschrieben ist. Diese Definition besitzt explizite Gültigkeit auch für die Indikation der ÜAB.

  Da der imperative Harndrang laut ICS Definition bei der ÜAB zwingend vorliegen muss und auch hohen Leidensdruck verursacht, besitzt er unmittelbare Patientenrelevanz. Eine Verbesserung dieses Endpunktes betrifft unmittelbar die Kernsymptomatik dieser Erkrankung.

- **Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden**

  Dieser Endpunkt wird anhand von Patiententagebüchern erhoben, d.h. die Ereignisse werden unmittelbar vom Patienten erlebt und erfasst. Es wird jeweils der Mittelwert über die letzten drei Tage vor der jeweils relevanten Visite (z.B. „Baseline“, „Woche 12“) herangezogen. Dies entspricht dem anerkannten Vorgehen zur Auswertung dieser Tagebücher, wie es u.a. in der gültigen CHMP-Guideline „*Guideline on the clinical investiagtion of medicinal products for the treatment of urinary incontinence*“ (EMA, 2013) beschrieben ist. Diese Definition besitzt explizite Gültigkeit auch für die Indikation der ÜAB.

  Diese durch die ÜAB bedingte nächtliche Harnfrequenz (Nykturie) gehört zu den Hauptsymptomen der ÜAB. Sie besitzt deshalb unmittelbare Patientenrelevanz. Nicht alle ÜAB-Patienten leiden unter nächtlicher Miktion. Insofern kann eine Veränderung dieses Endpunktes hier lediglich für die Subpopulation analysiert werden, die zur jeweiligen Erhebung bei Studienbeginn (Baseline) mindestens eine Nykturie-Episode im fraglichen Zeitintervall berichtet hatten. Eine Verbesserung bezüglich dieses Endpunktes entspricht direkt einer verringerten Symptomatik.

Lebensqualität:

- **EQ-5D (visuelle Analogskala)**

  Die visuelle Analogskala des EQ-5D ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und seine gesundheitsbezogene Lebensqualität beschreibt. Damit handelt es sich nicht um einen Surrogatendpunkt. Der EQ-5D ist ein anerkanntes und validiertes, allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (http://www.euroqol.org).

- **EQ-5D (*Utility Score*)**

  Dieser Endpunkt wird nicht dargestellt, obwohl er in den Studien erhoben wurde, in denen der EQ-5D insgesamt Verwendung fand. Die Relevanz für die Bewertung von Lebensqualitätsaspekten ist durch die zuvor beschriebene visuelle Analogskala des EQ-5D abgedeckt, weshalb auf den EQ-5D *Utility Score* verzichtet werden kann.

- **OAB-q Fragebogen**

  Alle berichteten Dimensionen des OAB-q (Gesamtscore zur Lebensqualität; Beeinträchtigung durch Symptome sowie die vier speziellen Domains: Krankheitsbewältigung, Betroffenheit, Schlaf, Soziale Einschränkung) sind unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet werden und seine gesundheitsbezogene Lebensqualität spezifisch für die ÜAB beschreiben. Damit handelt es sich nicht um Surrogatendpunkte.

  Der OAB-q wurde nach den anerkannten psychometrischen Prinzipien entwickelt und speziell für die ÜAB validiert (Coyne et al., 2002; Coyne et al., 2006b). Er erwies sich als sensitiv für Symptomveränderungen (Coyne et al., 2005). Anhand von zwei randomisierten kontrollierten Studien wurden sowohl ankerbasiert als auch verteilungsbasiert minimale klinisch bedeutsame Veränderungsschwellen (*minimally important difference*, MID) bestimmt (Coyne et al., 2006c). Im Ergebnis werden 10 Punkte für jedwede Skala/Dimension des OAB-q als minimale bedeutsame Veränderung empfohlen. Die vorgelegten Analysen beziehen sich jedoch ausschließlich auf die numerischen Veränderungen (entsprechende Darstellung mittels Hedges‘ g), da Responderanalysen hier zu einer weiteren Informationsreduktion geführt hätten.

- **PPBC Score**

  Der PPBC Score (*Patient Perception of Bladder Condition* – Patientenwahrnehmung des Blasenzustandes) – ein Einzel-Item Score zu den blasenbedingten Problemen des Patienten - ist unmittelbar patientenrelevant, da er vom Patienten selbst berichtet wird und seine gesundheitsbezogene Lebensqualität spezifisch für die ÜAB beschreibt. Damit handelt es sich nicht um einen Surrogatendpunkt.

  Der PPBC wurde an zwei randomisierten klinischen Studien validiert und auf seine Sensitivität bei dem Syndrom der ÜAB getestet (Coyne et al., 2006a). Er erwies sich darin als statistisch signifikant korreliert sowohl mit den Symptomeintragungen aus dem Patiententagebuch als auch mit den ebenfalls erhobenen ÜAB-spezifischen Lebensqualitäts-Instrumenten OAB-q und *King‘s Health Questionnaire* (KHQ).

- ***King's Health Questionnaire***

  Alle 10 *Domains* des *King's Health Questionnaire* (KHQ: Allgemeine Gesundheit, Bedeutung der Inkontinenz, Einschränkung im Alltag, körperliche Einschränkung, soziale Einschränkung, persönliche Beziehungen, Gefühlszustand, Schlaf/Energie, Schweregrad/Peinlichkeit, Symptome) werden dargestellt und sind unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet werden und seine gesundheitsbezogene Lebensqualität spezifisch für die ÜAB beschreiben. Damit handelt es sich nicht um Surrogatendpunkte.

  Der KHQ wurde nach anerkannten psychometrischen Prinzipien speziell für die ÜAB validiert (Reese et al., 2003). Im Rahmen dieser Validierung, die auf einem RCT beruht, wurden auch Sprach- und Länderspezifika geprüft. Er erwies sich als sensitiv für Symptomveränderungen und zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zu Symptomveränderungen (anhand des Patiententagebuchs). Diese Korrelation war sogar noch stärker ausgeprägt als die ebenfalls hohen und statistisch signifikanten Korrelationen zu den Domains des SF-36 (Reese et al., 2003). Minimale klinisch bedeutsame Veränderungsschwellen (*minimally important difference*, MID) des KHQ wurden bisher nicht publiziert. Die vorgelegten Analysen zu den Daten des KHQ beziehen sich auf die numerischen Veränderungen (entsprechende Darstellung mittels Hedges' g).

Sicherheit/Verträglichkeit:

Patientenrelevanz: Alle im Dossier dargestellten Endpunkte zur Arzneimittelsicherheit und Mortalität sind unmittelbar patientenrelevant und ermöglichen im Zusammenhang mit den Resultaten der Wirksamkeitsendpunkte und den Ergebnissen zur Lebensqualität die Nutzen-Schaden-Abwägung bei der Nutzenbewertung eines Medikaments.

- **Unerwünschte Ereignisse**
- **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**
- **Mortalität**
- **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:**

Folgende Ereignisse von speziellem Interesse bzgl. der Verträglichkeit wurden ausgewählt, um einerseits das Sicherheits-/Verträglichkeitsprofil von Mirabegron abbilden zu können und andererseits relevante Ereigniskategorien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigen zu können. Letztere wurden aus den Fachinformationen der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Arzneimittel identifiziert. In Übereinstimmung mit dieser Auswahl aus den Fachinformationen wurden die folgenden

Ereigniskategorien größtenteils bereits in den Studienberichten als von besonderem Interesse dargestellt.

- **Mundtrockenheit**
- **Obstipation**
- **Kopfschmerz**
- **Harnwegsinfekt / Zystitis**
- **Harnverhalt**
- **Hypertonie**
- **Kardiale Arrhythmie**
- **Schwindel**

Sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien werden einheitliche Operationalisierungen zur Darstellung der Ergebnisse verwendet. Die Definition der Operationalisierung für die einzelnen Endpunkte pro Studie befindet sich jeweils im endpunktspezifischen Abschnitt der Ergebnisdarstellung.

Als Effektschätzer wird für dichotome Endpunkte das Odds Ratio inklusive des zugehörigen 95% Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Für die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Einzelstudienebene wird zudem das Relative Risiko sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95% Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Diese Angaben sind in Anhang 4-G dargestellt. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der Ergebnisse der Odds Ratios statt.

Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen - durch Mittelwertdifferenzen (und deren 95% Konfidenzintervalle) zusammengefasst. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen werden die Ergebnisse anstatt der Mittelwertdifferenzen mittels Hedges‘ g (und dessen 95% Konfidenzintervall) als standardisiertem Schätzer für die Effektstärke (*Effect Size*) dargestellt.

Um studienübergreifend eine einheitliche Methodik (z.B. einheitliche adjustierte Schätzwerte) für die einzelnen Endpunkte zu erhalten, wurden teilweise erforderliche zusätzliche Analysen *post hoc* im Vorfeld der Anfertigung dieses Dossiers erstellt. Dieses Vorgehen gewährleistet das bestmögliche und methodisch optimale Zusammenfassen von Einzelstudienergebnissen (mittels Meta-Analysen). Durch diese Vereinheitlichungen sind dann auch die Interpretationen der studienübergreifenden Ergebnisse konsistent möglich. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass dadurch im Einzelfall Abweichungen der hier verwendeten Einzelstudienresultate für betroffene Endpunkte von den Darstellungen in den Studienberichten auftreten können. Die gesamten *post hoc* Analysen sind in Modul 5 (Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a; Astellas Pharma Global Development Inc., 2014b) abgelegt. Nähere Angaben werden bei den Ergebnisdarstellungen gegeben. Die Analysen wurden mit dem statistischen Programmpaket *SAS*® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), Version 9.3, berechnet. Eventuelle geringe Abweichungen einzelner Schätzer / p-

Werte kontinuierlicher Endpunkte zwischen den Quelltabellen und den Angaben in Abschnitt 4.3.1.3 resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots s. Abschnitt 4.2.5.3) mit den gerundeten Angaben der *post hoc* Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in die Ergebnisdarstellung fanden.

Falls in einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich dichotomer Endpunkte aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur zu den betreffenden Zellen addiert. In diesen Fällen wird das Statistikprogramm *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064, zur Berechnung der Odds Ratios und Relativen Risiken verwendet. Im speziellen Fall, in dem für alle zu vergleichenden Gruppen keine Ereignisse aufgetreten sind, wird für diesen Vergleich kein Effektschätzer berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Studienübergreifende Meta-Analysen für randomisierte klinische Studien werden im Rahmen der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel (Mirabegron) durchgeführt. Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden mittels Odds Ratios und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben und primär anhand der Odds Ratios interpretiert. Zusätzlich werden Meta-Analysen für das Relative Risiko berechnet und grafisch dargestellt.

Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen - durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95% Konfidenzintervallen) zusammengefasst. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen werden die Ergebnisse anstatt der Mittelswertdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges‘ g (und dessen 95% Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (*Effect Size*) dargestellt.

Die Meta-Analysen werden sowohl durch Modelle mit festen als auch mit zufälligen Effekten berechnet und präsentiert. Die Modelle mit festen Effekten folgen der Inversen-Varianz Methodik, Modelle mit zufälligen Effekten der *DerSimonian & Laird* Methodik. Als Software wird das Statistikprogramm *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064, verwendet. Im Falle, dass in einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des betrachteten Endpunktes aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen addiert. In dem speziellen Fall, dass für alle zu vergleichenden Gruppen jeweils keine Ereignisse aufgetreten sind, wird für diesen Vergleich kein Effektschätzer berechnet.

Das Vorliegen statistischer Heterogenität wird anhand der I^2-Statistik beurteilt. Ein I^2 von $\leq$ 50% wird dabei als gering, > 50-75% als mäßig und $\geq$ 75% als stark heterogen interpretiert (Higgins et al., 2003). Für die Diskussion und Einschätzung des Nutzens werden primär die Meta-Analysen mit zufälligen Effekten herangezogen. Die Angabe der Modelle mit festen Effekten dient hauptsächlich zur Einschätzung des Einflusses der Variabilität zwischen den Studien auf die Effektschätzungen der Modelle mit zufälligen Effekten.

[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Bei starker Heterogenität wird diskutiert, inwiefern überhaupt oder ggf. nur für eine Teilmenge der Studien eine Meta-Analyse interpretiert werden kann. In diesen Fällen werden Effektmodifikatoren diskutiert und möglicherweise identifiziert und durch geeignete Methoden (z.B. Subgruppenanalysen) analysiert und identifiziert.

Bei Endpunkten mit sehr seltenen Ereignissen kann im Einzelfall auf das Durchführen einer Meta-Analyse verzichtet werden.

Grafisch werden die Ergebnisse der Meta-Analysen (Odds Ratios, Relative Risiken bzw. Mittelwertdifferenzen / *Effect Sizes* und 95% Konfidenzintervalle) mittels Forest Plots dargestellt, aus denen sowohl die Einzelergebnisse der Studien als auch die jeweiligen gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abzulesen sind.

Untersuchungen hinsichtlich eventueller Verzerrungen durch Publikationsbias mittels Funnel-Plot-Darstellungen werden angesichts der zu erwartenden geringen Anzahl von Studien für das zu bewertende Arzneimittel (Mirabegron) und der damit höchstwahrscheinlich vollständig vorliegenden relevanten Evidenz nicht als notwendig erachtet. Finden alle relevanten Studien des zu bewertenden Arzneimittels (Mirabegron), die im Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, Eingang in die Analyse, besteht dazu auch keine Notwendigkeit.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da die Ergebnisse für die beiden Wirksamkeitsendpunkte zur Inkontinenz (mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden und mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden) für das FAS-I (Full Analysis Set - Incontinence) Kollektiv dargestellt werden, werden sämtliche Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zusätzlich zum Safety-Kollektiv auch für das (im Vergleich zum Safety-Kollektiv kleinere) FAS-I Kollektiv aufgeführt. Die Ergebnisse werden in den jeweiligen Abschnitten der Subgruppenanalysen dargestellt.

Bezüglich der Wahl des Effektmaßes werden für die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zusätzlich zu den Odds Ratios, die primär zur Interpretation des Zusatznutzens verwendet werden, Relative Risiken und absolute Risikoreduktionen (inkl. 95% Konfidenzintervall und p-Wert) - wie gefordert - angegeben und können insofern ggf. im Sinne von Sensitivitätsanalysen herangezogen werden. Diese Angaben sind in Anhang 4-G dargestellt.

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Subgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Nutzen-/Zusatznutzenbewertung analysiert und dargestellt:

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

Zusätzlich zu den sozialrechtlich geforderten Merkmalen Geschlecht und Alter wurden die in diesem Template genannten weiteren Merkmale „Krankheitsschwere bzw. -stadium“ und „Zentrums- und Ländereffekte“ nicht anhand von Subgruppenanalysen dargestellt.

Bezüglich der Krankheitsschwere oder des Krankheitsstadiums existiert bei der ÜAB keine anerkannte Klassifikation. Durch die Gesamtheit der Symptome, die zur ÜAB zählen, kann sicherlich davon ausgegangen werden, dass Patienten mit mehreren und häufigeren Symptomen generell als schwerer betroffen eingestuft werden können. Aber dazu gibt es, wie schon ausgeführt, keine anerkannte Stadien-Einteilung. Bezüglich der Veränderung der ÜAB-Symptomatik wird unterschiedlichen Häufigkeiten bei Studienbeginn in den Eregbnisdarstellungen zum Zusatznutzen automatisch Rechnung getragen, indem die statistischen Analysen der dargestellten Endpunkte zur Symptomhäufigkeit generell auf diese jeweiligen Baseline-Werte adjustiert wurden. Weiterhin werden die Einzelsymptome getrennt analysiert, wobei für die beiden Inkontinenzendpunkte sowie die Nykturie Auswertungen ohnehin nur in den Teilkollektiven der Patienten mit dem Auftreten dieser Symptome bei Studienbeginn vorgenommen werden konnten. Darüber hinausgehende Ansätze zur Darstellung des potentiellen Einflusses möglicher Krankheitsstadien im Sinne von Subgruppenanalysen wurden nicht als sinnvoll erachtet.

Die Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich Länder oder Zentren wird begründet nicht vorgenommen. Diese Zulassungsstudien sind u.a. nicht dafür geplant, eventuelle Effektunterschiede zwischen Zentren oder Ländern erhärten zu können. Eine gewisse Heterogenität ist regelhaft anzutreffen. Der Nachweis eines signifikanten Behandlungseffektes auf Studienebene bedeutet jedoch gerade, dass der Behandlungseffekt u.a. diese Heterogenität insofern überschritten hat, dass das Gesamtergebnis nicht als zufällig anzusehen ist. Dafür sind diese multizentrischen, länderübergreifenden Studien ausgelegt.

Darüber hinaus sind einige Analysen zur Verteilung der Effekte bestimmter Endpunkte bezüglich der Wirksamkeit über Zentren, Länder oder Regionen in einigen Fällen in den Einzelstudienberichten dargestellt. Bei meta-analytischen Betrachtungen sind solche Subgruppenanalysen vor allem auf Zentrumsebene aus methodischen Gründen kaum als sinnvoll anzusehen: bei mehreren großen Studien mit hunderten von Zentren und weltweiter Rekrutierung der Patienten werden „Interaktionstests“ bezüglich Zentren und ebenfalls bezüglich der Länder schwerlich überhaupt als durchführbar oder sinnvoll angesehen. Dies schon deshalb nicht, weil dafür nur die Zentren oder Länder einen Beitrag liefern würden, die in mindestens zwei Studien jeweils valide Effektschätzer bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte abzuleiten erlauben. Damit würde die Evidenzbasis für solche Aussagen extrem reduziert und somit die Verallgemeinerbarkeit diesbezüglicher Ergebnisse erheblich eingeschränkt. In der Biostatistik-Leitlinie (FDA, 1998) wird darüber hinaus ausgeführt, dass

Studien entsprechend ihrer Randomisierung auszuwerten sind. Hinzu kommt noch die ungeklärte Frage einer sinnvollen inhaltlichen Interpretation der sehr zahlreichen resultierenden Ergebnisse im Falle solcher zusätzlichen Subgruppenanalysen, u.a. auch im Hinblick auf die durch solche Analysen weiter stark akkumulierten Fehlerwahrscheinlichkeiten erster und zweiter Art.

Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte der Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt. Lediglich für den Endpunkt Mortalität wird aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen auf eine Darstellung auf Subgruppenebene verzichtet. Diese seltenen Todesfälle sind im Detail in den jeweiligen Studienberichten beschrieben, die in Modul 5 beigefügt sind.

Weitere Subgruppen, die in den Auswertungen der Einzelstudien zum Teil berücksichtigt wurden, werden im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt, da sie außer den o.g. laut SGB V geforderten Analysen keinen Anhaltspunkt zu für die Nutzenbewertung relevanten Effektmodifikationen ergeben.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Ableitung von Belegen oder Hinweisen auf Effektmodifikation wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Dabei besteht bei einem p-Wert $< 0{,}05$ ein Beleg und bei $0{,}05 \leq p < 0{,}20$ ein Hinweis auf Effektmodifikation. Dieses Vorgehen wird wie gefordert gewählt, obwohl darauf hingewiesen werden muss, dass bei der Vielzahl von Subgruppenanalysen (Anzahl der betrachteten Endpunkte multipliziert mit der Anzahl der Subgruppen-Variablen) hier das Problem des multiplen Testens zu beachten ist, welchem auch für solche *post hoc* Analysen durch geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus begegnet werden müsste, um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können. Da die IQWiG-Methodik (IQWiG, 2013) dies jedoch nicht vorsieht, wurde eine solche Adjustierung auch nicht angewandt. Jedoch ist die Tatsache des erheblich erhöhten Fehlerrisikos 1. Art generell für die Interpretation der Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte zu beachten.

Im Falle von Belegen oder Hinweisen auf vorliegende Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $< 0{,}20$) werden Meta-Analysen getrennt für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt. Liegt hingegen kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Faktor der Subgruppe vor (Interaktions-p-Wert $\geq 0{,}20$), werden keine Meta-Analysen für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt.

Bei einem Beleg für Effektmodifikation werden die Ergebnisse in der Regel auf Subgruppenniveau interpretiert. Liegen jedoch in den einzelnen Subgruppen jeweils Ergebnisse ungefähr gleichen Ausmaßes vor (gleichgerichtete Ergebnisse), ist dieses Ausmaß auf das Gesamtkollektiv übertragbar und wird dann auch für dieses interpretiert.

Liegt lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse weiterhin bezüglich des Zusatznutzens bzw. Zusatzschadens für die Gesamtpopulation interpretiert. In die Diskussion des Zusatznutzens/-schadens fließen sowohl die Tatsache des Hinweises auf

Effektmodifikation als auch die konkrete Ergebniskonstellation für Gesamtpopulation und Subgruppen ein.

Der Schwellenwert für Subgruppen, die anhand des stetigen Merkmals Alter (< vs.≥ 65 Jahre) gebildet wurden, wurde a priori in den Studienprotokollen festgelegt.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden - analog zu denjenigen der Gesamtpopulation - anhand des Odds Ratios und des Relativen Risikos bzw. der (standardisierten) Mittelwertdifferenzen und den jeweiligen 95% Konfidenzintervallen dargestellt. Auch die Beurteilung der Heterogenität erfolgt analog dem Vorgehen wie in obigem Abschnitt zur Methodik der Meta-Analyse beschrieben.

Die Odds Ratios für die Darstellung der Ergebnisse in den Subgruppen auf Ebene der Einzelstudien wurden mit dem statistischen Programmpaket *SAS*® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), Version 9.3, berechnet. Die Interaktionstests auf Einzelstudienebene wurden ebenfalls mit *SAS*® durchgeführt. Dazu wurden logistische Regressionsmodelle mit den Variablen Behandlung und Subgruppe sowie der Interaktion Behandlung × Subgruppe gerechnet. Da diese Modelle im Falle von gänzlich fehlenden Ereignissen zu keinen validen Schätzern führen, wurde in diesen Fällen der p-Wert der Q-Statistik des Heterogenitätstests mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064, ermittelt. Studienübergreifende Interaktions-p-Werte wurden ebenso über den p-Wert der Q-Statistik (mittels zufälliger Effekte) berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels (Mirabegron) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

---

[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
178-CL-008	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Mirabegron 100mg bid, Mirabegron 150mg bid, Tolterodin 4mg, Placebo
178-CL-044 (DRAGON)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mirabegron 25mg, Mirabegron 50mg, Mirabegron 100mg, Mirabegron 200mg, Tolterodin 4mg, Placebo
178-CL-045	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mirabegron 25mg, Mirabegron 50mg, Mirabegron 100mg, Placebo
178-CL-046 (SCORPIO)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mirabegron 50mg, Mirabegron 100mg, Tolterodin 4mg, Placebo
178-CL-047	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mirabegron 50mg, Mirabegron 100mg, Placebo
178-CL-048	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mirabegron 50mg, Tolterodin 4mg, Placebo
178-CL-049 (TAURUS)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Mirabegron 50mg, Mirabegron 100mg, Tolterodin 4mg
178-CL-074	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mirabegron 25mg, Mirabegron 50mg, Placebo
178-CL-090	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mirabegron 50mg, Tolterodin 4mg, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle 4-8 bildet den Stand zum 03.03.2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
178-CL-008	Mirabegron 50 mg (zugelassene Dosierung) nicht untersucht
178-CL-045	zweckmäßige Vergleichstherapie (Tolterodin) nicht untersucht
178-CL-047	zweckmäßige Vergleichstherapie (Tolterodin) nicht untersucht
178-CL-074	zweckmäßige Vergleichstherapie (Tolterodin) nicht untersucht

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

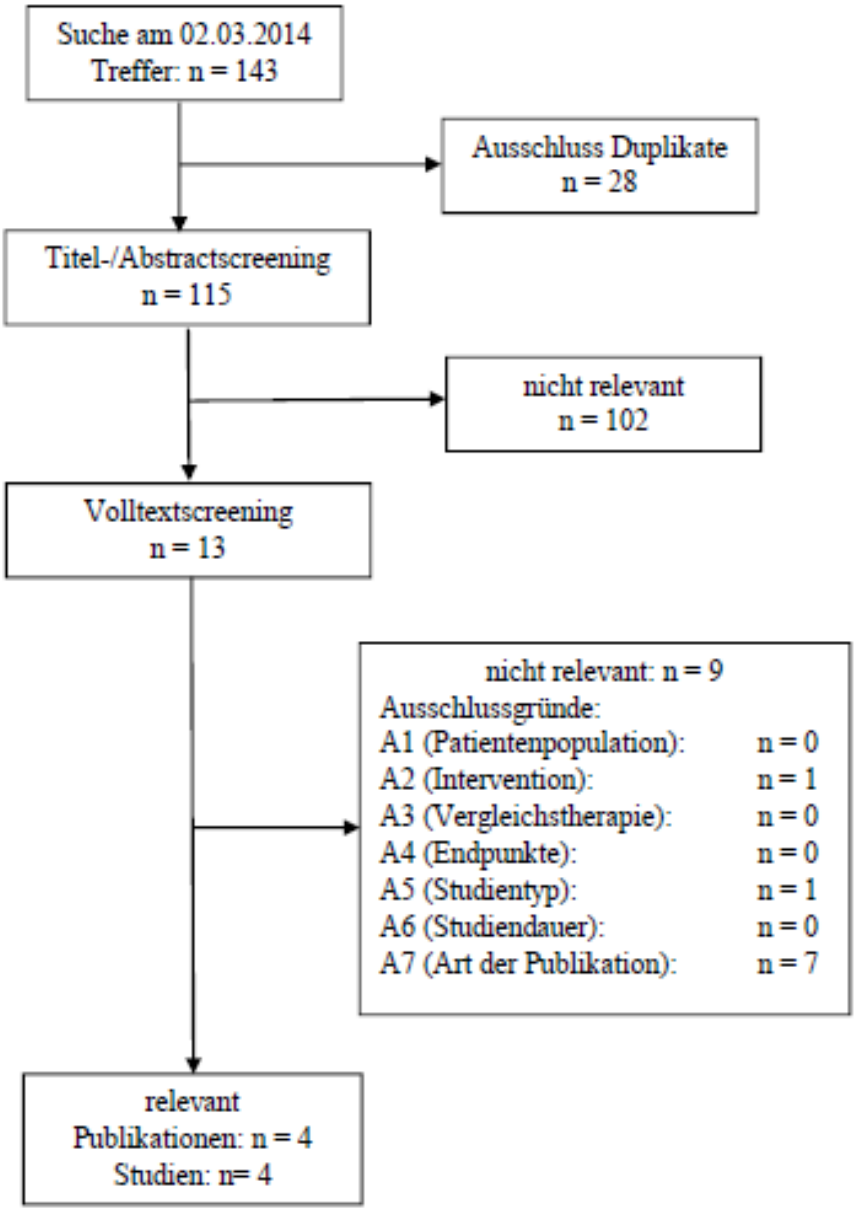


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
178-CL-044 (DRAGON)	ClinicalTrials.gov: [NCT00337090: (ClinicalTrials.gov, 2006)], EU-CTR: [2005-002256-17: (EU Clinical Trials Register, 2006)] WHO: [2005-002256-17: (WHO, 2005)]	ja	ja	abgeschlossen
178-CL-046 (SCORPIO)	ClinicalTrials.gov: [NCT00689104: (ClinicalTrials.gov, 2008a)], EU-CTR: [2007-001451-19: (EU Clinical Trials Register, 2008b)] WHO: [2007-001451-19: (WHO, 2008b)] Pharmnet-Bund: [EUCTR2007-001451-19: (EU Clinical Trials Register, 2008b)]	ja	ja	abgeschlossen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
178-CL-048	ClinicalTrials.gov: [NCT00966004: (ClinicalTrials.gov, 2009)], WHO: [NCT00966004: (WHO, 2009)]	ja	ja	abgeschlossen
178-CL-090	ClinicalTrials.gov: [NCT01043666: (ClinicalTrials.gov, 2010)], WHO: [NCT01043666: (WHO, 2010)]	ja	nein	abgeschlossen
178-CL-049 (TAURUS)	ClinicalTrials.gov: [NCT00688688: (ClinicalTrials.gov, 2008b)], EU-CTR: [2007-001452-39: (EU Clinical Trials Register, 2008a)] WHO: [2007-001452-39: (WHO, 2008a)] Pharmnet-Bund: [EUCTR2007-001452-39: (EU Clinical Trials Register, 2008a)]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 03.03.2014 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsorte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebo- und aktivkontrolliert mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
178-CL-044 (DRAGON)	ja	ja	nein	ja [(Astellas Pharma Global Development Inc., 2011a)]	ja [(ClinicalTrials.gov, 2006; EU Clinical Trials Register, 2006; WHO, 2005)]	ja [(Chapple et al., 2013a)]
178-CL-046 (SCORPIO)	ja	ja	nein	ja [(Astellas Pharma Global Development Inc., 2011b)]	ja [(ClinicalTrials.gov, 2008a; EU Clinical Trials Register, 2008b; PharmNet.bund, 2008b; WHO, 2008b)]	ja [(Khullar et al., 2013)]
178-CL-048	ja	ja	nein	ja [(Astellas Pharma Global Development Inc., 2010)]	ja [(ClinicalTrials.gov, 2009; WHO, 2009)]	ja [(Yamaguchi et al., 2014)]
178-CL-090	ja	ja	nein	ja [(Astellas Pharma Global Development Inc., 2012)]	ja [(ClinicalTrials.gov, 2010; WHO, 2010)]	nein
Aktivkontrolliert mit zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Placebokontrolle)						
178-CL-049 (TAURUS)	ja	ja	nein	ja [(Astellas Pharma Global Development Inc., 2011c)]	ja [(ClinicalTrials.gov, 2008b; EU Clinical Trials Register, 2008a; PharmNet.bund, 2008a; WHO, 2008a)]	ja [(Chapple et al., 2013b)]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
178-CL-044 (DRAGON)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase IIb	Erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik (seit mind. 3 Monaten) einer Überaktiven Blase	MIR 25mg (n=169) MIR 50mg (n=169) MIR 100mg (n=169) MIR 200mg (n=167) TOL 4mg (n=85) Placebo (n=169)	Placebo Run-in: 2 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen	Europa (97 Zentren in 14 Ländern) 4/2006 – 3/2007	Anzahl Miktionen, Harndrang-, Dranginkontinenz-, Inkontinenz-, Nykturie-Episoden, Miktionsvolumen, Lebensqualität, Verträglichkeit/ Sicherheit
178-CL-046 (SCORPIO)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase III	Erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik (seit mind. 3 Monaten) einer Überaktiven Blase	MIR 50mg (n=497) MIR 100mg (n=498) TOL 4mg (n=495) Placebo (n=497)	Placebo Run-in: 2 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen	Europa und Australien (189 Zentren in 27 Ländern) 4/2008 – 3/2009	Anzahl Miktionen, Harndrang-, Dranginkontinenz-, Inkontinenz-, Nykturie-Episoden, Miktionsvolumen, Lebensqualität, Verträglichkeit/ Sicherheit
178-CL-048	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase III	Erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik (seit mind. 6 Monaten) einer Überaktiven Blase	MIR 50mg (n=380) TOL 4mg (n=378) Placebo (n=381)	Placebo Run-in: 2 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	Japan (93 Zentren) 7/2009 – 2/2010	Anzahl Miktionen, Harndrang-, Dranginkontinenz-, Inkontinenz-, Nykturie-Episoden, Miktionsvolumen, Lebensqualität, Verträglichkeit/ Sicherheit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
178-CL-090	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, placebo- und aktivkontrolliert, Phase III	Erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik (seit mind. 3 Monaten) einer Überaktiven Blase	MIR 50mg (n=372) TOL 4mg (n=377) Placebo (n=377)	Placebo Run-in: 2 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	Asien (67 Zentren in China, Indien, Korea und Taiwan) 12/2009 – 9/2011	Anzahl Miktionen, Harndrang-, Dranginkontinenz-, Inkontinenz-, Nykturie-Episoden, Miktionsvolumen, Lebensqualität, Verträglichkeit/ Sicherheit
178-CL-049 (TAURUS)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch, aktivkontrolliert, Phase III	Erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik (seit mind. 3 Monaten) einer Überaktiven Blase	MIR 50mg (n=815) MIR 100mg (n=824) TOL 4mg (n=813)	Placebo Run-in: 2 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Monate	Weltweit 306 Zentren (Europa: 181, USA: 97, Kanada: 18, Südafrika: 6, Australien/Neuseeland: 4) 4/2008 – 5/2010	Anzahl Miktionen, Harndrang-, Dranginkontinenz-, Inkontinenz-, Nykturie-Episoden, Miktionsvolumen, Lebensqualität, Langzeitverträglich-keit/Sicherheit

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**MIR 25mg**	**MIR 50mg**	**MIR 100mg**	**MIR 200mg**	**TOL 4mg**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
178-CL-044 (DRAGON)	Mirabegron 25mg qd, Tablette + 3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 100 und 200mg und TOL 4mg)	Mirabegron 50mg qd, Tablette + 3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 100 und 200mg und TOL 4mg)	Mirabegron 100mg qd, Tablette + 3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 25/50mg und 200mg und TOL 4mg)	Mirabegron 200mg qd, Tablette + 3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 25/50mg und 200mg und TOL 4mg)	Tolterodin 4mg qd, Tablette + 3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 25/50mg, 100mg und 200mg)	4 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 25/50mg, 100mg und 200mg und TOL 4mg)	2-wöchige Run-in-Phase: 4 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 25/50mg, 100mg und 200mg und TOL 4mg)
178-CL-046 (SCORPIO)	-	Mirabegron 50mg qd, Tablette + 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 100 und TOL 4mg)	Mirabegron 100mg qd, Tablette + 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg und TOL 4mg)	-	Tolterodin 4mg qd, Tablette + 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg und 100mg)	3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg, 100mg und TOL 4mg)	2-wöchige Run-in-Phase: 3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg, 100mg und TOL 4mg)
178-CL-048	-	Mirabegron 50mg qd, Tablette + Placebo-Tablette qd (matching TOL 4mg)	-	-	Tolterodin 4mg qd, Tablette + Placebo-Tablette qd (matching MIR 50mg)	2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50 und TOL 4mg)	2-wöchige Run-in-Phase: 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg und TOL 4mg)

Studie	**MIR 25mg**	**MIR 50mg**	**MIR 100mg**	**MIR 200mg**	**TOL 4mg**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
178-CL-090	-	Mirabegron 50mg qd, Tablette + Placebo-Tablette qd (matching TOL 4mg)	-	-	Tolterodin 4mg qd, Tablette + Placebo-Tablette qd (matching MIR 50mg)	2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50 und TOL 4mg)	2-wöchige Run-in-Phase: 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg und TOL 4mg)
178-CL-049 (TAURUS)	-	Mirabegron 50mg qd, Tablette + 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 100 und TOL 4mg)	Mirabegron 100mg qd, Tablette + 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg und TOL 4mg)	-	Tolterodin 4mg qd, Tablette + 2 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg und 100mg)	-	2-wöchige Run-in-Phase: 3 Placebo-Tabletten qd (matching MIR 50mg, 100mg und TOL 4mg)

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, qd = einmal täglich

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe*	**N [FAS bzw. ITT]**	**Alter [Jahre] (MW±SD)**	**Geschlecht [w/m] (%)**	**Inkontinenz-Typ [Drang-/gemischte/keine Inkontinenz] (%)**	**Symptomdauer [Monate] (Median [Min-Max])**	**med. Vorbehandlung der ÜAB** [ja/nein] (%)**
178-CL-044 (DRAGON)	FAS					
MIR 50mg	n=167	56,9 ± 12,5	89/11	40/28/32	31,0 [6-343]	46/54
TOL 4mg	n=85	56,6 ± 12,8	81/19	45/28/27	43,0 [3-230]	41/59
Placebo	n=166	57,1 ± 12,9	91/9	45/31/24	35,0 [6-390]	43/57
178-CL-046 (SCORPIO)	FAS					
MIR 50mg	n=473	59,2 ± 12,2	72/28	41/23/37	49,9 [3-637]	51/49
TOL 4mg	n=475	59,1 ± 12,8	73/27	39/22/39	47,2 [3-711]	49/51
Placebo	n=480	59,3 ± 12,2	72/28	42/21/37	50,5 [3-688]	50/50
178-CL-048	FAS					
MIR 50mg	n=369	58,3 ± 13,9	84/16	62/29/8	49,0 [6-486]	k.A.
TOL 4mg	n=368	58,3 ± 13,7	83/17	64/26/11	54,0 [6-608]	k.A.
Placebo	n=368	58,2 ± 14,2	84/16	64/25/11	54,5 [6-813]	k.A.
178-CL-090	ITT***					
MIR 50mg	n=360	54,0 ± 14,5	68/32	36/20/44	38,0 [3-610]	14/86
TOL 4mg	n=361	53,9 ± 14,4	65/35	40/17/43	37,0 [3-493]	14/86
Placebo	n=353	55,3 ± 13,7	69/31	41/17/42	37,0 [3-480]	13/87
178-CL-049 (TAURUS)	FAS					
MIR 50mg	n=789	59,2 ± 12,5	74/26	36/29/35	56,4 [3-653]	55/45
TOL 4mg	n=791	59,7 ± 12,4	74/26	39/26/35	55,7 [3-642]	55/45

Abkürzungen: med. = medikamentös, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, k.A. = keine Angabe

* Dargestellt sind in dieser Tabelle ausschließlich die Studienarme, die für die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens relevant sind: MIR 50mg, TOL 4mg und Placebo

** 178-CL-044: ≤ 1 Jahr vor Studienbeginn; 178-CL-046 und 178-CL-049 ohne zeitliche Einschränkung; 178-CL-090: ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn; 178-CL-049: tatsächlicher Anteil mit ÜAB-Medikation wird möglicherweise unterschätzt, da Medikamente, die ausschließlich im Rahmen einer früheren Studienteilnahme gegeben wurden, in dieser Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

*** Die Studiencharakteristika für 178-CL-090 wurden für das ITT Kollektiv post hoc ausgewertet und sind nicht im Studienbericht zu finden, sondern in Modul 5 als Volltext abgelegt (Astellas Pharma Global Development Inc., 2014c).

Definition der Studienpopulationen:

- FAS (*Full Analysis Set*): schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Studienmedikation während der doppelblinden Studienphase eingenommen haben und für die jeweils mindestens ein dokumentierter Miktionswert zu und nach Studienbeginn im Patiententagebuch vorliegt.

- FAS-I (*Full Analysis Set - Incontinence*): alle Patienten des FAS Kollektivs, die mindestens eine Inkontinenz-Episode zu Studienbeginn dokumentiert haben.

- ITT Population (*Intention to Treat*): schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Studienmedikation während der doppelblinden Studienphase eingenommen haben und für die mindestens ein dokumentierter Miktionswert zu Studienbeginn im Patiententagebuch vorliegt.

- ITT-I Population (*Intention to Treat - Incontinence*): alle Patienten der ITT Population, die mindestens eine Inkontinenz-Episode zu Studienbeginn dokumentiert haben.

- Safety Population: schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Studienmedikation während der doppelblinden Studienphase eingenommen haben.

- QOL Population (*Quality of Life*): alle Patienten des FAS Kollektivs, für die mindestens ein Domain Score des *King's Health Questionnaire* berechnet werden kann und die die Studienmedikation über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen eingenommen hatten. (nur Studien 178-CL-048 und 178-CL-090)

Wirksamkeitsendpunkte werden anhand des FAS Kollektivs berichtet bzw. Inkontinenz-Endpunkte anhand des FAS-I Kollektivs. Dies ist dadurch begründet, dass diese Kollektive die primäre Basis der Auswertungen in den klinischen Studienberichten und Publikation(en) bildeten. Für vier der fünf in die Nutzenbewertung einfließenden Studien waren die quantitativen Abweichungen bezüglich der Kollektivgröße zwischen der ITT-Population (bzw. ITT-I Population) und dem für die Ergebnisdarstellungen herangezogenen FAS (bzw. FAS-I) sowohl sehr gering (je Arm jeweils deutlich kleiner als 5% der jeweiligen ITT-Populationen) als auch zwischen den relevanten Studienarmen innerhalb dieser 4 Studien gut vergleichbar. Damit stellt die Verwendung der FAS- bzw. FAS-I Populationen für diese vier Studien keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips dar.

Als einzige Ausnahme werden für die Studie 178-CL-090 die Endpunkte zur Wirksamkeit für die ITT bzw. ITT-I Population dargestellt, da die Abweichung zwischen beiden Kollektiven (ITT und FAS bzw. ITT-I und FAS-I) > 5% beträgt und eine potentielle Verzerrung auf Endpunktebene durch die Darstellung anhand des FAS Kollektivs in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden kann. Dieses Vorgehen wird entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung (G-BA, 2013) gewählt.

Die Endpunkte zur Lebensqualität werden generell ebenfalls für das FAS Kollektiv dargestellt. Lediglich im Falle der beiden Studien (178-CL-048 und 178-CL-090) werden die Ergebnisse des *King's Health Questionnaire* für die QOL Population berichtet. Der Hintergrund ist der, dass für die beiden anderen Studien, in denen überhaupt Endpunkte zur Lebensqualität erhoben wurden (178-CL-046 und 178-CL-049) QOL-Populationen nicht definiert wurden. *De facto* handelt es sich aber bei allen Analysen zur Lebensqualität immer um gegenüber dem ITT-Kollektiv bzw. FAS dahingehend reduzierten Kollektiven, da nur die Patienten in die Auswertung eingehen konnten, für die mindestens eine Erhebung des jeweiligen Lebensqualitäts-Scores bei Baseline vorlag (Details unter der Angabe der Operationalisierung der entsprechenden Endpunkte). Dem wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte Rechnung getragen.

Alle Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden immer zunächst für die Safety Population dargestellt. Zusätzlich werden alle Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit im Sinne einer Sensitivitätsanalyse auch für die FAS-I Kollektive (bzw. für Studie 187-CL-090 für das Kollektiv ITT-I) dargestellt (im Abschnitt für Subgruppenanalysen). Dies soll es - falls erforderlich – ermöglichen, Nutzen-Schaden-Beurteilungen spezifisch für die Teilpopulation der ÜAB-Patienten, die unter Inkontinenz leiden, zu beurteilen, da die entsprechenden Wirksamkeits-Endpunkte auch nur in diesen Teilpopulationen ausgewertet werden können.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Insgesamt liegen fünf RCT vor, die patientenrelevante Aussagen zum Zusatznutzen von Mirabegron geben. Alle fünf Studien umfassen eine Behandlungs- und Beobachtungsdauer von mindestens 12 Wochen; vier Studien endeten nach genau 12 Wochen Behandlung ab Randomisierung und eine Studie (178-CL-049) umfasst insgesamt 12 Monate doppelblinde randomisierte Behandlung der ÜAB-Patienten.

Wie aus der Darstellung der Studiendesigns (insbesondere der Ein-/Ausschlusskriterien, eingesetzter Erhebungsinstrumente und der Studienmedikation) und der Baseline-Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten hervorgeht, sind vier der fünf RCT sehr gut vergleichbar (178-CL-044, -046, -048 und -090). Details zum Design und zum Verzerrungspotenzial finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls 4. Zwei dieser vier RCT wurden in Asien durchgeführt, die anderen beiden in Europa bzw. Australien; die Langzeitstudie wurde weltweit durchgeführt. Die Übertragbarkeit aller fünf Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz

auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

Besonderheiten der Studie 178-CL-049:

Die Langzeitstudie 178-CL-049 (12 Monate Behandlungsdauer) wird nicht in die meta-analytische Gesamtbetrachtung der patientenrelevanten Endpunkte einbezogen. Dies ist darin begründet, dass diese Studie ein hohes Verzerrungspotenzial besitzt, welches ihre Aussagekraft für valide Aussagen bezüglich des Zusatznutzens von Mirabegron stark beeinflusst. Sie wird deshalb bezüglich aller Endpunkte jeweils nach 12 Wochen und nach 12 Monaten Behandlungsdauer separat berichtet und in der Diskussion entsprechend gewürdigt. Der Grund dafür ist der, dass über 80% der Patienten, die in der 178-CL-049 randomisiert wurden, zuvor entweder die Studie 178-CL-046 oder 178-CL-047 (eine rein Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie) komplett durchlaufen hatten. Zwar gab es eine erforderliche wash-out Phase von 30 Tagen zwischen dem Ende der jeweiligen Vorgängerstudie und dem Beginn der Studienteilnahme an der Studie 178-CL-049, jedoch ändert dies nichts daran, dass insgesamt ca. 45% der Patienten in der 178-CL-049 mit Mirabegron (in der 50 mg und 100 mg-Dosierung) und ca. 14% mit Tolterodin vorbehandelt waren. Insgesamt waren nur knapp 19% der Patienten in der 178-CL-049 nicht in einer der beiden genannten Vorgängerstudien eingeschlossen.

Das Verzerrungspotenzial bezüglich der Endpunkte der Wirksamkeit, Lebensqualität und auch (möglicher Weise sogar besonders ausgeprägt) der Sicherheit und Verträglichkeit ist für Studie 178-CL-049 nicht nur deshalb hoch, weil diese Vorbehandlung überhaupt zu über 80% stattgefunden hatte, sondern da das zuvor bezifferte Ungleichgewicht zwischen den relativen Häufigkeiten der Vorbehandlung mit den beiden hier zu vergleichenden Behandlungen Mirabegron und Tolterodin besteht. Dieser Umstand legt das Verzerrungspotenzial für die Langzeitstudie 178-CL-049 vor allem deshalb nahe, da die Patienten die beiden Vorgängerstudien vollständig (d.h. 12 Wochen Behandlungsdauer ab Randomisierung) durchlaufen haben mussten, d.h. sie durften diese nicht wegen Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsproblemen vorzeitig beendet haben. Damit wird deutlich, dass es sich in 178-CL-049 um eine sehr selektierte Patientenpopulation handelt. Es ist auch zu beachten, dass ca. 22% der Patienten in einer der beiden Vorgängerstudien auf die Placebo-Behandlung randomisiert waren.

Zusammenfassung zur Darstellung und Interpretation der Studie 178-CL-049:

Da Daten zu der patientenrelevanten Behandlungsdauer von 12 Wochen für vier weitere hochwertige RCT mit geringem Verzerrungspotenzial vorliegen, werden die Ergebnisse dieser potentiell hochverzerrten Studie 178-CL-049 berichtet und im Sinne einer Sensitivitätsanalyse mit den Ergebnissen der Meta-Analysen aus den vier Studien vergleichend diskutiert. Da Langzeitdaten über 12 Monate Behandlungsdauer jedoch ausschließlich aus der potentiell hochverzerrten Studie 178-CL-049 vorliegen, werden diese ebenfalls berichtet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
178-CL-044 (DRAGON)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090 handelt es sich um doppelblinde randomisierte Studien, die neben der doppelblinden Zuteilung der Behandlungen und der Aufrechterhaltung der Verblindung über die gesamte Studiendauer auch keinerlei weitere Kriterien erkennen lassen, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen. Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Studienebene jeweils als niedrig eingestuft.

Die Studie 178-CL-049 wird als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Patienten der beiden Vorgängerstudien 178-CL-046 und 178-CL-047, die eine dieser beiden Studien komplett (d.h. 12 Wochen Behandlungsdauer) durchlaufen hatten, erhielten die Möglichkeit, an dieser Studie nach einer *wash-out* Periode von 30 Tagen teilzunehmen. Der Anteil dieser Patienten an der Gesamtzahl der in die Studie 178-CL-049 randomisierten Patienten betrug reichlich 80%. Die restlichen ca. 20% der Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder zumindest nicht in vorhergehenden Mirabegron-Studien vorbehandelt. Damit besteht hier das Potential einer hohen Verzerrung auf Studienebene, da diese 80% der Patienten bezüglich Sicherheit/Verträglichkeit und vermutlich auch bezüglich der Wirksamkeit durch das Kriterium der erforderlichen Komplettierung der Vorgängerstudien selektiert sein können.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**178-CL-044 (DRAGON)**	**178-CL-046 (SCORPIO)**	**178-CL-048**	**178-CL-090**	**178-CL-049 (TAURUS)**
Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden	ja	ja	ja	ja	ja
Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden	ja	ja	ja	ja	ja
Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden	ja	ja	ja	ja	ja
Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden	ja	ja	ja	ja	ja
Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden	ja	ja	ja	ja	ja
Lebensqualität: EQ-5D					
visuelle Analogskala	nein	ja	nein	nein	ja
Lebensqualität: OAB-q Fragebogen					
– *Symptom Bother Score*	nein	ja	nein	nein	ja
– Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt *(total HRQL)*	nein	ja	nein	nein	ja
– Krankheitsbewältigung (*Coping*)	nein	ja	nein	nein	ja
– Betroffenheit (*Concern*)	nein	ja	nein	nein	ja
– Schlaf (*Sleep*)	nein	ja	nein	nein	ja
– Soziale Einschränkung (*Social*)	nein	ja	nein	nein	ja
Lebensqualität: PPBC Score	nein	ja	nein	nein	ja
Lebensqualität: *King's Health Questionnaire*					
– Domain 1 (allgemeine Gesundheit)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 3 (Einschränkung im Alltag)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 4 (körperliche Einschränkung)	nein	nein	ja	ja	nein

– Domain 5 (soziale Einschränkung)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 6 (persönliche Beziehungen)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 7 (Gefühlszustand)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 8 (Schlaf/Energie)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)	nein	nein	ja	ja	nein
– Domain 10 (Symptome)	nein	nein	nein	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	ja	ja	ja
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	ja	ja	ja	ja	ja
Todesfälle	ja	ja	ja	ja	ja
Mundtrockenheit	ja	ja	ja	ja	ja
Obstipation	ja	ja	ja	ja	ja
Kopfschmerz	ja	ja	ja	ja	ja
Harnwegsinfekt/Zystitis	ja	ja	ja	ja	ja
Harnverhalt	ja	ja	ja	ja	ja
Hypertonie	ja	ja	ja	ja	ja
Kardiale Arrhythmie	ja	ja	ja	ja	ja
Schwindel	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Die Anzahl der Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Die Anzahl der Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-048	Die Anzahl der Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-090	Die Anzahl der Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für das ITT Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-049 (TAURUS)	Die Anzahl der Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen und 12 Monaten (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen bzw. 12 Monate und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046 und -048:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs sind deutlich kleiner als 5% pro Behandlungsgruppe und auch die Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich dieser Differenz sind sehr gering. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunktes ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-090:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Da die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs teilweise größer als 5% pro Behandlungsgruppe waren, wurde der Endpunkt hier für das ITT-Kollektiv ausgewertet (in Abweichung vom Studienbericht, in dem die Auswertungen für diesen Endpunkt auf dem FAS beruhen). Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei

Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs sind jedoch deutlich kleiner als 5% pro Behandlungsgruppe und auch die Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich dieser Differenz sind sehr gering. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten worden. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	166	167	85	11,67 (0,263) -1,51 (0,195)	11,85 (0,256) -2,15 (0,194)	12,31 (0,399) -2,05 (0,272)	-0,64 [-1,18;-0,10], p=0,021	-0,10 [-0,76;0,55], p=0,75 -0,04 [-0,30;0,22], p=0,76
178-CL-046 (SCORPIO)	480	473	475	11,71 (0,143) -1,35 (0,111)	11,65 (0,137) -1,94 (0,112)	11,55 (0,128) -1,60 (0,112)	-0,60 [-0,91;-0,29], p<0,001	-0,34 [-0,65;-0,03], p=0,031 -0,14 [-0,27;-0,01], p=0,032
178-CL-048	368	369	368	11,29 (0,143) -0,82 (0,106)	11,15 (0,138) -1,68 (0,106)	11,10 (0,134) -1,43 (0,106)	-0,86 [-1,16;-0,57], p<0,001	-0,25 [-0,55;0,04], p=0,09 -0,12 [-0,27;0,02], p=0,10
178-CL-090	353	360	361	12,53 (0,261) -1,48 (0,163)	12,05 (0,215) -2,05 (0,161)	12,09 (0,191) -1,50 (0,161)	-0,57 [-1,02;-0,12], p=0,013	-0,55 [-1,00;-0,11], p=0,015 -0,18 [-0,33;-0,03], p=0,016
178-CL-049 (TAURUS)	-	789	791	-	11,13 (0,100) -1,12 (0,080)	10,94 (0,093) -1,25 (0,080)	-	0,13 [-0,09;0,35], p=0,24 0,06 [-0,04;0,16], p=0,24

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	789	791	-	11,13 (0,100) -1,26 (0,084)	10,94 (0,093) -1,38 (0,083)	-	0,13 [-0,11;0,36], p=0,29 0,05 [-0,05;0,15], p=0,29

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

In allen Studien ist nach 12 Wochen eine mittlere Reduktion der Harnfrequenz um ca. ein bis zwei Miktionen pro Tag unter Mirabegron zu beobachten. Gegenüber Placebo ist die Reduktion im Mirabegron-Arm jeweils statistisch signifikant größer. Für die beiden Studien 178-CL-046 und -090 gilt zudem, dass die mittlere Reduktion unter Mirabegron statistisch signifikant höher ausfällt als unter Tolterodin. In den beiden Studien 178-CL-044 und -048 ist der beobachtete Unterschied zugunsten von Miragebron gegenüber Tolterodin nicht statistisch signifikant.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

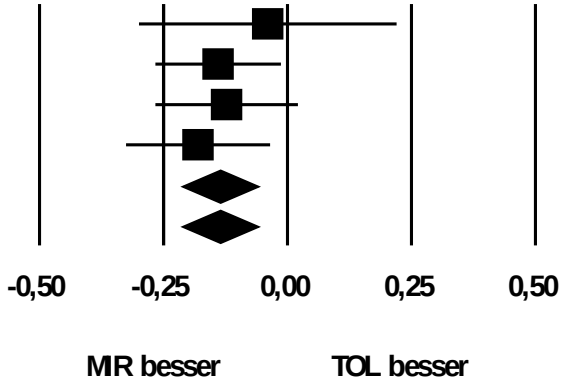
Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

Tabelle 4-20: Meta-Analyse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Hedges’g [95%-KI]; p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	-0,14 [-0,21;-0,06]; <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,14 [-0,21;-0,06]; <0,001

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	-0,040	-0,300	0,221	0,765
178-CL-046	total	-0,140	-0,267	-0,012	0,032
178-CL-048	total	-0,123	-0,267	0,022	0,096
178-CL-090	total	-0,180	-0,326	-0,034	0,016
Fixed		-0,137	-0,214	-0,061	0,000
Random		-0,137	-0,214	-0,061	0,000



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 2: Meta-Analyse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

Im Modell mit zufälligen Effekten ergibt sich bei lediglich geringer Heterogenität ein statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,001$) zugunsten von Mirabegron. Das Hedges‘ g von -0,14 zeigt eine größere Reduktion der Harnfrequenz unter Mirabegron als unter Tolterodin.

Dieser statistisch signifikante standardisierte Effekt wird hier auch gleichzeitig als relevant eingeschätzt, da die Veränderung vom Patienten direkt berichtet wird. Im Zusammenhang mit der Tatsache, dass für die ÜAB anerkannte Schweregradeinteilungen im Sinne von Schwellenwerten fehlen (siehe dazu auch die Ausführungen unter 4.2.5.5), kann davon ausgegangen werden, dass jede statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik einem relevanten, d.h. wahrnehmbaren Effekt entspricht. Dies halten wir hier für gegeben, auch wenn die obere Konfidenzintervallgrenze des 95% Konfidenzintervalls für Hedges‘ g nicht kleiner als -0,2 ist (negatives Vorzeichen, da es sich um Verringerungen der Symptomhäufigkeit gegenüber Baseline handelt).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Endpunkt „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Die Anzahl der Inkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Inkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.
178-CL-046 (SCORPIO)	Die Anzahl der Inkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Inkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.
178-CL-048	Die Anzahl der Inkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Inkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.

178-CL-090	Die Anzahl der Inkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Inkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das ITT-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des ITT Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.
178-CL-049 (TAURUS)	Die Anzahl der Inkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen oder 12 Monaten (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Inkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046 und -048:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS-Kollektivs ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eine Inkontinenz-Episode in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, das für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des ITT-Kollektivs ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eine Inkontinenz-Episode in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl der Auswertungskollektive vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eine Inkontinenz-Episode in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatte. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I bzw. ITT-I Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	106	108	53	2,45 (0,228) -0,67 (0,203)	2,41 (0,221) -1,29 (0,202)	2,85 (0,379) -0,99 (0,288)	-0,63 [-1,19;-0,06], p=0,002	-0,30 [-0,99;0,40], p=0,39 -0,14 [-0,47;0,19], p=0,40
178-CL-046 (SCORPIO)	291	293	300	2,67 (0,140) -1,15 (0,115)	2,83 (0,165) -1,56 (0,115)	2,63 (0,148) -1,25 (0,114)	-0,41 [-0,73;-0,09], p=0,003	-0,31 [-0,63;0,01], p=0,06 -0,16 [-0,32;+0,00], p=0,06
178-CL-048	264	266	240	1,91 (0,108) -0,67 (0,089)	1,99 (0,126) -1,09 (0,089)	1,89 (0,118) -0,99 (0,094)	-0,42 [-0,67;-0,17], p<0,001	-0,10 [-0,36;0,15], p=0,44 -0,07 [-0,24;0,10], p=0,44
178-CL-090	134	140	145	2,38 (0,230) -1,07 (0,169)	2,45 (0,232) -1,15 (0,166)	2,25 (0,227) -1,14 (0,163)	-0,08 [-0,55;0,38], p=0,37	-0,01 [-0,46;0,45], p=0,97 -0,005 [-0,24;0,23], p=0,97
178-CL-049 (TAURUS)	-	479	488	-	2,66 (0,120) -1,09 (0,079)	2,42 (0,107) -1,06 (0,078)	-	-0,03 [-0,25;0,19], p=0,79 -0,02 [-0,14;0,11], p=0,79

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	479	488	-	2,66 (0,120) -1,01 (0,086)	2,42 (0,107) -1,27 (0,085)	-	0,26 [0,03;0,50], p=0,030 0,14 [0,01;0,27], p=0,030

Abkürzungen: FAS-I = Full Analysis Set - Incontinence, ITT-I = Intention to treat - Incontinence, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; leichte Abweichungen der p-Werte zur Quelle (Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a) lassen sich erklären, da dort p-Werte einer stratifizierten Rang-Kovarianzanalyse angegeben sind (hier: parametrische Kovarianzanalyse basierend auf gerundeten Angaben der post hoc Analysen)

In allen Studien ist nach 12 Wochen eine mittlere Reduktion der Inkontinenz-Episoden um ca. ein bis zwei Episoden pro Tag unter Mirabegron zu beobachten. Gegenüber Placebo ist die beobachtete Reduktion im Mirabegron-Arm in drei Studien (178-CL-044, -046 und -048) statistisch signifikant größer. Gegenüber Tolterodin sind die Unterschiede zugunsten von Mirabegron in keiner Studie statistisch signifikant.

In der Langzeitbetrachtung nach 12 Monaten zeigt sich der Effekt in der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 statistisch signifikant zugunsten von Tolterodin. In dieser Studie war nach 12 Wochen Behandlung keinerlei Trend bezüglich einer der beiden aktiven Behandlungen erkennbar. Wegen des hohen Verzerrungspotenzials der Studie wird das Ergebnis nach 12 Monaten Behandlung jedoch nicht kausal interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

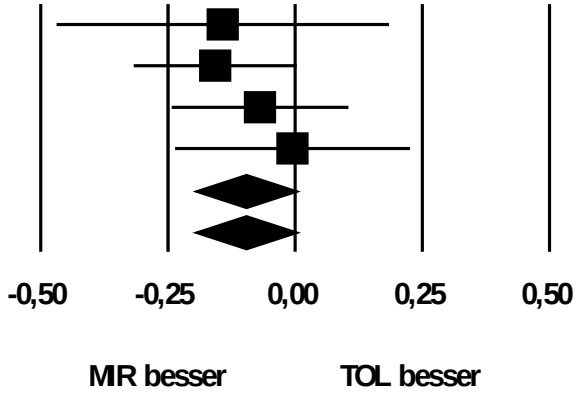
Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

Tabelle 4-24: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Hedges’g [95%-KI]; p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	-0,10 [-0,20;0,002]; 0,055
Modell mit zufälligen Effekten	-0,10 [-0,20;0,002]; 0,055

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	-0,142	-0,470	0,185	0,395
178-CL-046	total	-0,157	-0,318	0,004	0,056
178-CL-048	total	-0,069	-0,243	0,105	0,438
178-CL-090	total	-0,005	-0,237	0,227	0,966
Fixed		-0,098	-0,198	0,002	0,055
Random		-0,098	-0,198	0,002	0,055



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 3: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

Im Modell mit zufälligen Effekten ergibt sich bei lediglich geringer Heterogenität zwar ein numerischer Vorteil zugunsten von Mirabegron, dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,055).

4.3.1.3.3 Endpunkt „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Die Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. In diesem Abschnitt werden diejenigen Inkontinenzepisoden ausgewertet, die als imperative Harndrang-Episoden eingestuft worden waren, definiert als Episoden Grad 3 oder 4. Der Schweregrad der imperativen Harndrang-Episoden war folgendermaßen definiert: 0: kein Harndrang 1: leichter imperativer Harndrang 2: moderater imperativer Harndrang 3: schwerwiegender imperativer Harndrang 4: Dranginkontinenz Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.
178-CL-046 (SCORPIO)	Die Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. In diesem Abschnitt werden diejenigen Inkontinenzepisoden ausgewertet, die als imperative Harndrang-Episoden von Grad 3 oder 4 eingestuft worden waren. Der Schweregrad der imperativen Harndrang-Episoden war folgendermaßen definiert: 0: kein imperativer Harndrang 1: leichter imperativer Harndrang 2: moderater imperativer Harndrang 3: schwerwiegender imperativer Harndrang 4: Dranginkontinenz Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.

178-CL-048	Die Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. In diesem Abschnitt werden diejenigen Inkontinenzepisoden ausgewertet, die als imperative Harndrang-Episoden eingestuft worden waren. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.
178-CL-090	Die Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. In diesem Abschnitt werden diejenigen Inkontinenzepisoden ausgewertet, die als imperative Harndrang-Episoden eingestuft worden waren. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das ITT-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des ITT Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.
178-CL-049 (TAURUS)	Die Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen oder 12 Monaten (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. In diesem Abschnitt werden diejenigen Inkontinenzepisoden ausgewertet, die als imperative Harndrang-Episoden von Grad 3 oder 4 eingestuft worden waren. Der Schweregrad der imperativen Harndrang-Episoden war folgendermaßen definiert: 0: kein imperativer Harndrang 1: leichter imperativer Harndrang 2: moderater imperativer Harndrang 3: schwerwiegender imperativer Harndrang 4: Dranginkontinenz Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Die Auswertung erfolgt für das FAS-I Kollektiv, das diejenigen Patienten des FAS Kollektivs einschließt, die an den drei Tagen vor Studienbeginn mindestens eine Inkontinenz-Episode dokumentiert hatten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046 und -048:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS-Kollektivs ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eine Inkontinenzepisode in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, das für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-090:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studien. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des ITT-Kollektivs ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle

Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatte. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I bzw. ITT-I Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	106	106	52	2,21 (0,194) -0,53 (0,194)	2,21 (0,210) -1,22 (0,194)	2,63 (0,352) -0,97 (0,277)	-0,69 [-1,23;-0,15], p=0,002	-0,25 [-0,92;0,42], p=0,46 -0,12 [-0,46;0,21], p=0,46
178-CL-046 (SCORPIO)	283	286	289	2,43 (0,129) -1,08 (0,111)	2,52 (0,154) -1,44 (0,111)	2,37 (0,134) -1,15 (0,110)	-0,36 [-0,67;-0,06], p=0,002	-0,29 [-0,59;0,02], p=0,06 -0,15 [-0,32;0,01], p=0,06
178-CL-048	258	254	230	1,67 (0,085) -0,63 (0,085)	1,78 (0,110) -0,98 (0,085)	1,71 (0,104) -0,95 (0,090)	-0,36 [-0,59;-0,12], p=0,002	-0,04 [-0,28;0,21], p=0,75 -0,03 [-0,21;0,15], p=0,75
178-CL-090	105	113	113	2,13 (0,259) -0,97 (0,151)	1,76 (0,159) -1,14 (0,145)	1,90 (0,216) -1,17 (0,145)	-0,17 [-0,58;0,24], p=0,53	0,03 [-0,37;0,43], p=0,88 0,02 [-0,24;0,28], p=0,88
178-CL-049 (TAURUS)	-	472	474	-	2,46 (0,111) -1,04 (0,074)	2,26 (0,102) -1,06 (0,074)	-	0,02 [-0,19;0,22], p=0,85 0,01 [-0,12;0,14], p=0,87

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	472	474	-	2,46 (0,111) -1,01 (0,081)	2,26 (0,102) -1,22 (0,081)	-	0,21 [-0,01;0,44], p=0,07 0,12 [-0,01;0,25], p=0,06

Abkürzungen: FAS-I = Full Analysis Set - Incontinence, ITT-I = Intention to treat - Incontinence, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; leichte Abweichungen der p-Werte zur Quelle (Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a) lassen sich erklären, da dort p-Werte einer stratifizierten Rang-Kovarianzanalyse angegeben sind (hier: parametrische Kovarianzanalyse basierend auf gerundeten Angaben der post hoc Analysen)

In allen Studien ist nach 12 Wochen eine mittlere Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden um ca. eine Episode pro Tag unter Mirabegron zu beobachten. Gegenüber Placebo ist die beobachtete Reduktion im Mirabegron-Arm in drei Studien (178-CL-044, -046 und -048) statistisch signifikant größer. Gegenüber Tolterodin sind die Unterschiede in keiner Studie statistisch signifikant.

In der Langzeitbetrachtung nach 12 Monaten zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tolterodin in der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049. In dieser Studie war nach 12 Wochen Behandlung keinerlei Trend bezüglich einer der beiden aktiven Behandlungen erkennbar. Wegen des hohen Verzerrungspotenzials der Studie wird das Ergebnis nach 12 Monaten Behandlung jedoch nicht kausal interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

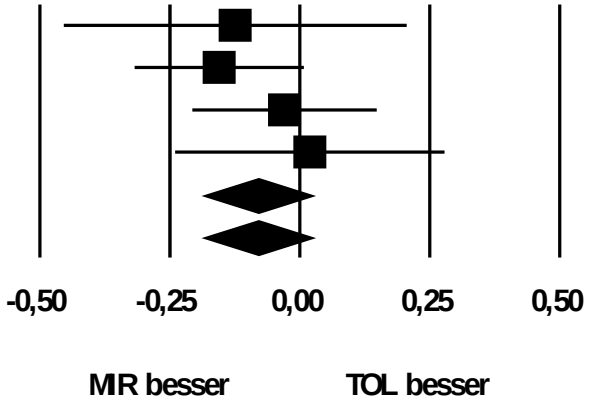
Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

Tabelle 4-28: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Hedges’g [95%-KI]; p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	-0,08 [-0,19;0,02]; 0,124
Modell mit zufälligen Effekten	-0,08 [-0,19;0,02]; 0,124

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	-0,124	-0,455	0,206	0,461
178-CL-046	total	-0,155	-0,318	0,009	0,063
178-CL-048	total	-0,029	-0,207	0,149	0,747
178-CL-090	total	0,019	-0,240	0,279	0,884
Fixed		-0,081	-0,185	0,022	0,124
Random		-0,081	-0,185	0,022	0,124



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 4: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

Im Modell mit zufälligen Effekten ergibt sich bei lediglich geringer Heterogenität zwar ein numerischer Vorteil zugunsten von Mirabegron, dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,124).

4.3.1.3.4 Endpunkt „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Die Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Der Schweregrad der imperativen Harndrang-Episoden war folgendermaßen definiert: 0: kein Harndrang 1: leichter imperativer Harndrang 2: moderater imperativer Harndrang 3: schwerwiegender imperativer Harndrang 4: Dranginkontinenz In diesem Abschnitt werden die imperativen Harndrang-Episoden ausgewertet, die als Episoden vom Grad 3 oder 4 definiert waren. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Die Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Der Schweregrad der imperativen Harndrang-Episoden war folgendermaßen definiert: 0: kein Harndrang 1: leichter imperativer Harndrang 2: moderater imperativer Harndrang 3: schwerwiegender imperativer Harndrang 4: Dranginkontinenz In diesem Abschnitt werden die imperativen Harndrang-Episoden ausgewertet, die als Episoden vom Grad 3 oder 4 definiert waren. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

178-CL-048	Die Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-090	Die Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für das ITT Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-049 (TAURUS)	Die Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen und 12 Monaten (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen bzw. 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Der Schweregrad der imperativen Harndrang-Episoden war folgendermaßen definiert: 0: kein imperativer Harndrang 1: leichter imperativer Harndrang 2: moderater imperativer Harndrang 3: schwerwiegender imperativer Harndrang 4: Dranginkontinenz In diesem Abschnitt werden die imperativen Harndrang-Episoden von Grad 3 oder 4 ausgewertet. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv dargestellt. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046 und -048:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs sind jedoch deutlich kleiner als 5% pro Behandlungsgruppe und auch die Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich dieser Differenz sind sehr gering. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-090:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Da die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs teilweise größer als 5% pro Behandlungsgruppe waren, wurde dieser Endpunkt hier für das ITT-Kollektiv ausgewertet (in Abweichung vom Studienbericht, in dem die Auswertungen für diesen Endpunkt auf dem FAS beruhen). Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs sind jedoch deutlich kleiner als 5% pro Behandlungsgruppe und auch die Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich dieser Differenz sind sehr gering. Damit ist für diesen

Endpunkt das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten worden. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	165	166	85	5,75 (0,307) -1,29 (0,279)	5,94 (0,301) -1,75 (0,278)	5,83 (0,403) -1,65 (0,388)	-0,46 [-1,23;0,31], p=0,24	-0,10 [-1,04;0,84], p=0,84 -0,03 [-0,29;0,23], p=0,83
178-CL-046 (SCORPIO)	479	470	472	5,78 (0,182) -1,63 (0,152)	5,72 (0,168) -2,22 (0,154)	5,79 (0,158) -2,04 (0,153)	-0,60 [-1,02;-0,17], p=0,006	-0,18 [-0,61;0,25], p=0,41 -0,05 [-0,18;0,07], p=0,41
178-CL-048	368	369	368	4,42 (0,156) -1,31 (0,130)	4,27 (0,148) -1,85 (0,130)	4,13 (0,146) -1,71 (0,130)	-0,54 [-0,90;-0,18], p=0,003	-0,13 [-0,49;0,23], p=0,47 -0,05 [-0,20;0,09], p=0,48
178-CL-090	353	359	359	5,66 (0,289) -2,05 (0,197)	5,16 (0,240) -2,27 (0,195)	5,41 (0,228) -2,27 (0,195)	-0,23 [-0,77;0,32], p=0,41	0,00 [-0,54;0,54], p=1,00 0,00 [-0,15;0,15], p=1,00
178-CL-049 (TAURUS)	-	788	788	-	5,67 (0,127) -1,37 (0,100)	5,45 (0,123) -1,50 (0,100)	-	0,13 [-0,14;0,41], p=0,34 0,05 [-0,05;0,15], p=0,34

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	788	788	-	5,67 (0,127) -1,62 (0,108)	5,45 (0,123) -1,62 (0,108)	-	-0,00 [-0,30;0,30], p=0,98 -0,00 [-0,10;0,10], p=0,98

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

In allen Studien ist nach 12 Wochen eine mittlere Reduktion der imperativen Harndrang-Episoden um ca. ein bis zwei Episoden pro Tag unter Mirabegron zu beobachten. Gegenüber Placebo ist die beobachtete Reduktion im Mirabegron-Arm in zwei Studien (178-CL-046 und -048) statistisch signifikant größer. Gegenüber Tolterodin sind die beobachteten Unterschiede in keiner Studie statistisch signifikant.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

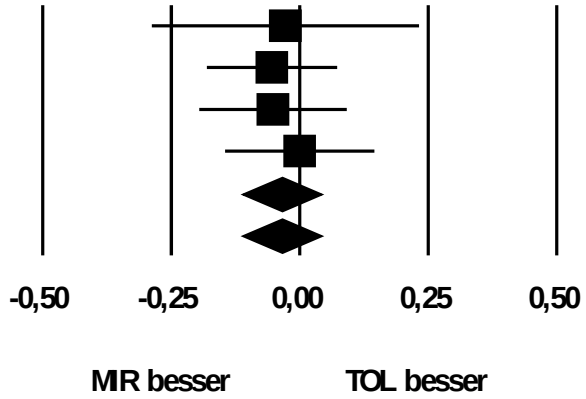
Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

Tabelle 4-32: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Hedges’g [95%-KI]; p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	-0,04 [-0,11;0,04]; 0,351
Modell mit zufälligen Effekten	-0,04 [-0,11;0,04]; 0,351

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	-0,028	-0,289	0,233	0,834
178-CL-046	total	-0,054	-0,182	0,074	0,407
178-CL-048	total	-0,052	-0,196	0,092	0,480
178-CL-090	total	0,000	-0,146	0,146	1,000
Fixed		-0,036	-0,113	0,040	0,351
Random		-0,036	-0,113	0,040	0,351



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 5: Meta-Analyse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

Im Modell mit zufälligen Effekten ergibt sich bei lediglich geringer Heterogenität ein geringer numerischer Vorteil zugunsten von Mirabegron, dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,351).

4.3.1.3.5 Endpunkt „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Die Anzahl der nächtlichen Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der nächtlichen Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für diejenigen Patienten des FAS Kollektiv dargestellt, die zu Studienbeginn mind. eine nächtliche Episode dokumentiert hatten. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Die Anzahl der nächtlichen Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der nächtlichen Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für diejenigen Patienten des FAS Kollektiv dargestellt, die zu Studienbeginn mind. eine nächtliche Episode dokumentiert hatten. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-048	Die Anzahl der nächtlichen Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der nächtlichen Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für diejenigen Patienten des FAS Kollektiv dargestellt, die zu Studienbeginn mind. eine nächtliche Episode dokumentiert hatten. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
178-CL-090	Die Anzahl der nächtlichen Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der nächtlichen Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für diejenigen Patienten des FAS Kollektiv dargestellt, die zu Studienbeginn mind. eine nächtliche Episode dokumentiert hatten. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

178-CL-049 (TAURUS)	Die Anzahl der nächtlichen Miktionen wurde während des Studienverlaufs in einem Patiententagebuch dokumentiert. Als Baselinewert wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor Studienbeginn berechnet; als Wert nach 12 Wochen oder 12 Monaten (bzw. bei Studienabbruch) wurde der mittlere Wert pro 24 Stunden über drei Tage vor dem jeweiligen Arztbesuch berechnet. Als Änderung wird die Differenz zwischen dem mittleren Wert nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten und dem mittleren Wert zu Studienbeginn dargestellt. Ein Wert < 0 bedeutet eine Abnahme der mittleren Anzahl der nächtlichen Miktionen pro 24 Stunden, ein Wert > 0 entsprechend eine Zunahme. Die Ergebnisse werden für diejenigen Patienten des FAS Kollektiv dargestellt, die zu Studienbeginn mind. eine nächtliche Episode dokumentiert hatten. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<u>Studien 178-CL-044, -046 und -048:</u>
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS-Kollektivs ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten

Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl der Auswertungskollektive vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-090:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des ITT-Kollektivs ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl der Auswertungskollektive vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	144	142	72	1,77 (0,093) -0,35 (0,071)	1,70 (0,086) -0,58 (0,071)	1,78 (0,116) -0,54 (0,100)	-0,24 [-0,43;-0,04], p=0,019	-0,04 [-0,28;0,20], p=0,73 -0,05 [-0,33;0,24], p=0,75
178-CL-046 (SCORPIO)	428	423	433	2,22 (0,063) -0,41 (0,046)	2,09 (0,058) -0,56 (0,046)	2,14 (0,064) -0,45 (0,046)	-0,15 [-0,28;-0,03], p=0,018	-0,11 [-0,24;0,02], p=0,09 -0,12 [-0,25;0,02], p=0,09
178-CL-048	322	323	332	1,81 (0,067) -0,33 (0,048)	1,72 (0,056) -0,45 (0,048)	1,71 (0,059) -0,43 (0,047)	-0,12 [-0,25;0,01], p=0,08	-0,02 [-0,15;0,11], p=0,77 -0,02 [-0,18;0,13], p=0,77
178-CL-090	321	337	335	2,50 (0,097) -0,43 (0,069)	2,30 (0,080) -0,57 (0,067)	2,41 (0,096) -0,40 (0,067)	-0,14 [-0,33;0,05], p=0,14	-0,17 [-0,35;0,02], p=0,08 -0,14 [-0,29;0,01], p=0,07
178-CL-049 (TAURUS)	-	693	693	-	2,08 (0,048) -0,39 (0,037)	2,02 (0,048) -0,37 (0,037)	-	-0,02 [-0,12;0,08], p=0,67 -0,02 [-0,13;0,08], p=0,67

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	693	693	-	2,08 (0,048) -0,45 (0,039)	2,02 (0,048) -0,42 (0,039)	-	-0,03 [-0,14;0,08], p=0,58 -0,03 [-0,14;0,08], p=0,58

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

In allen Studien ist nach 12 Wochen im Mittel eine Reduktion der nächtlichen Harnfrequenz unter Mirabegron zu beobachten. Gegenüber Placebo ist die beobachtete Reduktion im Mirabegron-Arm in zwei Studien (178-CL-044 und -046) statistisch signifikant größer. Gegenüber Tolterodin sind die Unterschiede zugunsten von Mirabegron in keiner Studie statistisch signifikant.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

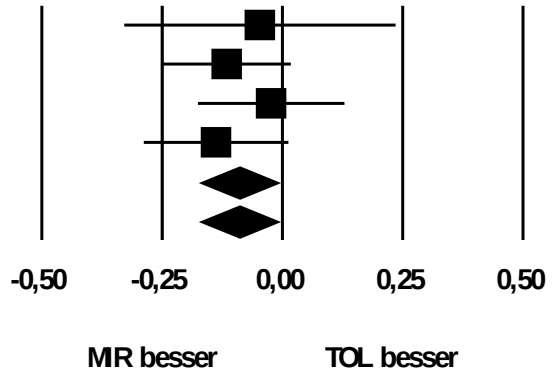
Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

Tabelle 4-36: Meta-Analyse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Hedges’g [95%-KI]; p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	-0,09 [-0,17;-0,01]; 0,027
Modell mit zufälligen Effekten	-0,09 [-0,17;-0,01]; 0,027

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	-0,047	-0,329	0,236	0,745
178-CL-046	total	-0,116	-0,250	0,018	0,091
178-CL-048	total	-0,023	-0,176	0,130	0,765
178-CL-090	total	-0,138	-0,289	0,013	0,074
Fixed		-0,091	-0,171	-0,010	0,027
Random		-0,091	-0,171	-0,010	0,027



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 6: Meta-Analyse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

Im Modell mit zufälligen Effekten ergibt sich bei lediglich geringer Heterogenität ein statistisch signifikanter Effekt (p=0,027) zugunsten von Mirabegron. Das Hedges‘ g von -0,09 zeigt eine deutlichere Reduktion der Harnfrequenz unter Mirabegron als unter Tolterodin. Dieser statistisch signifikante standardisierte Effekt wird hier auch gleichzeitig als relevant eingeschätzt, da die Veränderung vom Patienten direkt berichtet wird. Im Zusammenhang auch mit der Tatsache, dass für die ÜAB anerkannte Schweregradeinteilungen im Sinne von Schwellenwerten fehlen (siehe dazu auch die Ausführungen unter 4.2.5.5), kann davon ausgegangen werden, dass jede statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik einem relevanten, d.h. wahrnehmbaren Effekt entspricht. Dies halten wir hier für gegeben, auch wenn die obere Konfidenzintervallgrenze des 95% Konfidenzintervalls für Hedges‘ g nicht kleiner als -0,2 ist (negatives Vorzeichen, da es sich um Verringerungen der Symptomhäufigkeit gegenüber Baseline handelt).

4.3.1.3.6 Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	EQ-5D nicht verwendet in dieser Studie
178-CL-046 (SCORPIO)	Es werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen jeweils gegenüber den Werten zu Studienbeginn nach 12 Wochen. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv berichtet, wobei effektiv nur Werte von Patienten berücksichtigt werden können, für die zumindest eine Erhebung bei Baseline vorliegt. Fehlende Werte in Woche 12 wurden durch LOCF (last observation carried forward) ersetzt.
178-CL-048	EQ-5D nicht verwendet in dieser Studie
178-CL-090	EQ-5D nicht verwendet in dieser Studie
178-CL-049 (TAURUS)	Es werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen jeweils gegenüber den Werten zu Studienbeginn nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv berichtet, wobei effektiv nur Werte von Patienten berücksichtigt werden können, für die zumindest eine Erhebung bei Baseline vorliegt. Fehlende Werte in Woche 12 wurden durch LOCF (last observation carried forward) ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 178-CL-046:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline die entsprechenden Scores zur Lebensqualität erhoben hatten. Die Zahl der dadurch nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Fehlende Werte in Woche 12 wurden mittels LOCF ersetzt. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Der Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline die entsprechenden Scores zur Lebensqualität erhoben hatten. Die Zahl der dadurch nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Fehlende Werte in Woche 12 / Monat 12 wurden mittels LOCF ersetzt. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	470	466	467	64,04 (0,896) 6,27 (0,753)	65,11 (0,904) 6,87 (0,757)	63,51 (0,911) 6,10 (0,756)	0,60 [-1,50;2,69], p=0,57	0,77 [-1,33;2,87], p=0,47 0,05 [-0,08;0,18], p=0,47
178-CL-049 (TAURUS)	-	776	777	-	68,89 (0,753) 4,59 (0,472)	70,60 (0,722) 4,28 (0,472)	-	0,32 [-0,99;1,63], p=0,64 0,02 [-0,08;0,12], p=0,64

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	776	777	-	68,89 (0,753) 6,44 (0,540)	70,60 (0,722) 6,33 (0,539)	-	0,12 [-1,38;1,62], p=0,88 0,01 [-0,09;0,11], p=0,88

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

In der Studie 178-CL-046 haben sich die Werte des EQ-5D nach 12 Wochen Behandlungsdauer im Vergleich zu Studienbeginn pro Studienarm um durchschnittlich sechs bis sieben Punkte auf der visuellen Analogskala verbessert. Die beobachteten Unterschiede zwischen Mirabegron und Placebo bzw. Tolterodin sind jeweils nicht statistisch signifikant.

In der Studie 178-CL-049 sind die Änderungen sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten in beiden Behandlungsarmen (Mirabegron und Tolterodin) ebenfalls vergleichbar; es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für diesen Endpunkt wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der EQ-5D nur in den beiden Studien 178-CL-046 und -049 verwendet wurde. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben wurde, werden die Ergebnisse der Studie 178-CL-049 aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials nicht im Rahmen einer Meta-Analyse interpretiert. Für diesen Endpunkt werden daher ausschließlich die Einzelstudienergebnisse dargestellt.

4.3.1.3.7 Endpunkt „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Der OAB-q Fragebogen wurde nicht verwendet in dieser Studie. Es wurde ein ähnlicher Fragebogen (ICIQ-OAB) abgefragt. Diese Ergebnisse werden in diesem Dossier nicht aufgeführt, da ein im Vergleich zum OAB-q in Studie 178-CL-046 abweichender Scoring-Algorithmen angewandt wird und eine deutlich längere „*Recall*-Periode“ (4 Wochen statt 1 Woche) vorliegt. Ein vergleichende Interpretation der beiden Instrumente ist daher studienübergreifend nicht gegeben. Die Ergebnisse zum ICIQ-OAB sind im Studienbericht (Astellas Pharma Global Development Inc., 2011a) in Modul 5 dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	**Symptom Bother Score**: Werte von 0 bis 100; je höher der Wert, desto schlechter der Zustand des Patienten; negative Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (***total HRQL***): Summe der Items: Krankheitsbewältigung (***Coping***), Betroffenheit (***Concern***), Schlaf (***Sleep***) und Soziale Einschränkung (***Social***). Dabei gilt sowohl für die einzelnen Items sowie für *total HRQL*: Werte liegen zwischen 0 und 100; je höher jeweils der Wert, desto besser die Lebensqualität des Patienten; positive Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Es werden die Veränderungen zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn dargestellt. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv berichtet, wobei effektiv nur Werte von Patienten berücksichtigt werden können, für die zumindest eine Erhebung bei Baseline vorliegt. Fehlende Werte in Woche 12 wurden durch LOCF (*last observation carried forward*) ersetzt.
178-CL-048	Der OAB-q Fragebogen wurde nicht verwendet in dieser Studie
178-CL-090	Der OAB-q Fragebogen wurde nicht verwendet in dieser Studie
178-CL-049 (TAURUS)	**Symptom Bother Score**: Werte von 0 bis 100; je höher der Wert, desto schlechter der Zustand des Patienten; negative Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (***total HRQL***): Summe der Items: Krankheitsbewältigung (***Coping***), Betroffenheit (***Concern***), Schlaf (***Sleep***) und Soziale Einschränkung (***Social***). Dabei gilt sowohl für die einzelnen Items sowie für *total HRQL*: Werte liegen zwischen 0 und 100; je höher jeweils der Wert, desto besser die Lebensqualität des Patienten; positive Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Der OAB-q wurde zu folgenden Studienzeitpunkten abgefragt: Studienbeginn, Monate 1, 3, 6, 9 und 12. Es werden die Veränderungen zu Woche 12 bzw. Woche 52 gegenüber Studienbeginn dargestellt. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv berichtet, wobei effektiv nur Werte von Patienten berücksichtigt werden können, für die zumindest eine Erhebung bei Baseline vorliegt. Fehlende Werte nach Baseline wurden durch LOCF (*last observation carried forward*) ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 178-CL-046:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline die entsprechenden *Scores* zur Lebensqualität erhoben hatten. Die Zahl der dadurch nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Fehlende Werte in Woche 12 wurden mittels LOCF ersetzt. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für diese Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline die entsprechenden Scores zur Lebensqualität erhoben hatten. Die Zahl der dadurch nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Fehlende Werte in Woche 12 wurden mittels LOCF ersetzt. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diese Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Symptom Bother Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	475	465	469	49,61 (0,931) -14,91 (0,852)	49,56 (0,931) -19,61 (0,861)	50,31 (0,925) -18,47 (0,857)	-4,71 [-7,08;-2,33], p<0,001	-1,15 [-3,53;1,24], p=0,35 -0,06 [-0,19;0,07], p=0,35
178-CL-049 (TAURUS)	-	779	781	-	44,59 (0,746) -12,95 (0,596)	44,17 (0,735) -13,27 (0,595)	-	0,32 [-1,34;1,97], p=0,71 0,02 [-0,08;0,12], p=0,71

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	779	781	-	44,59 (0,746) -13,07 (0,656)	44,17 (0,735) -14,37 (0,655)	-	1,30 [-0,52;3,12], p=0,16 0,07 [-0,03;0,17], p=0,16

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (*total HRQL*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	473	468	470	60,92 (1,022) 13,73 (0,768)	62,02 (0,955) 16,04 (0,772)	61,04 (0,974) 14,80 (0,771)	2,31 [0,17;4,45], p=0,034	1,24 [-0,91;3,38], p=0,26 0,07 [-0,05;0,20], p=0,26
178-CL-049 (TAURUS)	-	779	783	-	66,56 (0,769) 9,50 (0,522)	67,31 (0,755) 10,34 (0,521)	-	-0,83 [-2,28;0,61], p=0,26 -0,06 [-0,16;0,04], p=0,26

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	779	783	-	66,56 (0,769) 10,53 (0,585)	67,31 (0,755) 11,42 (0,584)	-	-0,90 [-2,52;0,73], p=0,28 -0,05 [-0,15;0,04], p=0,28

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Krankheitsbewältigung (Coping)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	474	468	470	53,95 (1,214) 15,54 (0,933)	54,21 (1,126) 18,46 (0,939)	53,05 (1,150) 17,83 (0,937)	2,92 [0,32;5,52], p=0,028	0,63 [-1,97;3,23], p=0,64 0,03 [-0,10;0,16], p=0,64
178-CL-049 (TAURUS)	-	780	783	-	60,84 (0,926) 10,44 (0,615)	61,10 (0,930) 11,68 (0,613)	-	-1,24 [-2,94;0,47], p=0,15 -0,07 [-0,17;0,03], p=0,15

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	780	783	-	60,84 (0,926) 12,01 (0,701)	61,10 (0,930) 13,33 (0,699)	-	-1,32 [-3,26;0,62], p=0,18 -0,07 [-0,17;0,03], p=0,18

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Betroffenheit (Concern)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	474	469	470	60,03 (1,184) 15,74 (0,868)	61,39 (1,122) 18,31 (0,873)	60,13 (1,169) 16,16 (0,872)	2,57 [0,15;4,98], p=0,037	2,15 [-0,27;4,57], p=0,08 0,11 [-0,01;0,24], p=0,08
178-CL-049 (TAURUS)	-	781	784	-	65,93 (0,893) 10,93 (0,600)	66,72 (0,863) 11,84 (0,599)	-	-0,91 [-2,58;0,75], p=0,28 -0,05 [-0,15;0,04], p=0,28

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	781	784	-	65,93 (0,893) 11,58 (0,667)	66,72 (0,863) 12,42 (0,666)	-	-0,84 [-2,68;1,01], p=0,38 -0,04 [-0,14;0,05], p=0,38

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Schlaf (Sleep)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	475	469	470	57,40 (1,177) 13,21 (0,872)	59,10 (1,155) 15,11 (0,877)	58,44 (1,177) 13,94 (0,876)	1,90 [-0,53;4,33], p=0,12	1,17 [-1,26;3,60], p=0,35 0,06 [-0,07;0,19], p=0,35
178-CL-049 (TAURUS)	-	781	784	-	62,13 (0,885) 9,69 (0,616)	62,98 (0,897) 9,84 (0,615)	-	-0,15 [-1,86;1,56], p=0,86 -0,01 [-0,11;0,09], p=0,86

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	781	784	-	62,13 (0,885) 10,63 (0,674)	62,98 (0,897) 11,24 (0,673)	-	-0,61 [-2,48;1,26], p=0,52 -0,03 [-0,13;0,07], p=0,52

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen – Soziale Einschränkung (Social)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	475	469	470	76,62 (1,066) 8,66 (0,680)	78,43 (0,994) 10,00 (0,684)	77,72 (1,023) 8,78 (0,683)	1,33 [-0,56;3,22], p=0,17	1,22 [-0,68;3,11], p=0,21 0,08 [-0,05;0,21], p=0,21
178-CL-049 (TAURUS)	-	780	785	-	81,04 (0,759) 6,03 (0,456)	82,42 (0,737) 6,64 (0,454)	-	-0,61 [-1,87;0,65], p=0,34 -0,05 [-0,15;0,05], p=0,34

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	780	785	-	81,04 (0,759) 6,42 (0,498)	82,42 (0,737) 7,16 (0,497)	-	-0,74 [-2,12;0,64], p=0,29 -0,05 [-0,15;0,05], p=0,29

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

In der Studie 178-CL-046 ist in allen Studienarmen für alle Komponenten des OAB-q jeweils eine Verbesserung nach 12 Wochen Behandlung zu sehen. Für alle Komponenten gilt, dass die Verbesserung unter Mirabegron numerisch am deutlichsten ausgeprägt ist, unter Placebo hingegen am wenigsten. Der *Symptom Bother Score* zeigt im Mirabegron-Arm eine Verbesserung um knapp 20 Punkte, diese ist gegenüber Placebo statistisch signifikant besser, gegenüber Tolterodin nicht. Die gleiche Aussage gilt für den gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (*total HRQL*) *Score*, für den unter Mirabegron eine durchschnittliche Verbesserung um ca. 16 Punkte erreicht wird. Für die weiteren Komponenten gilt, dass der Vorteil zugunsten von Mirabegron gegenüber Tolterodin jeweils nicht statistisch signifikant ist. Gegenüber Placebo wird für die Komponenten Krankheitsbewältigung (*Coping*) und Betroffenheit (*Concern*) eine statistisch signifikante Verbesserung erzielt.

In der potentiell hochverzerrten Studie 178-CL-049 liegt sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten ebenfalls jeweils eine Verbesserung in beiden Studienarmen (Mirabegron und Tolterodin) für alle Komponenten vor. Diese ist weitestgehend vergleichbar zwischen den zwei Therapien mit leichten numerischen Vorteilen für Tolterodin, die jedoch für keine der Komponenten des OAB-q statistisch signifikant sind.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für diesen Endpunkt wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der OAB-q Fragebogen nur in den beiden Studien 178-CL-046 und -049 verwendet wurde. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben wurde, werden die Ergebnisse der Studie 178-CL-049 aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials nicht im Rahmen einer Meta-Analyse interpretiert. Für diesen Endpunkt werden daher ausschließlich die Einzelstudienergebnisse dargestellt.

4.3.1.3.8 Endpunkt „Lebensqualität: PPBC Score“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Lebensqualität: PPBC Score“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	PPBC nicht verwendet in dieser Studie
178-CL-046 (SCORPIO)	Der PPBC Score gibt die subjektive Einschätzung der Belastung des Patienten durch die ÜAB auf einer 6-Punkte-Skala wieder. Ein Wert von 1 Punkt entspricht „keine Probleme“, ein Wert von 6 Punkten entspricht „viele schwerwiegende Probleme“ durch die Erkrankung. Negative Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Es werden die Veränderungen zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn (bzw. letzter Patientenbesuch bei vorzeitigem Studienabbruch) dargestellt. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv berichtet.
178-CL-048	PPBC nicht in dieser Studie verwendet
178-CL-090	PPBC nicht in dieser Studie verwendet
178-CL-049 (TAURUS)	Der PPBC Score gibt die subjektive Einschätzung der Belastung des Patienten durch die ÜAB auf einer 6-Punkte-Skala wieder. Ein Wert von 1 Punkt entspricht „keine Probleme“, ein Wert von 6 Punkten entspricht „viele schwerwiegende Probleme“ durch die Erkrankung. Negative Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Es werden die Veränderungen zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn (bzw. letzter Patientenbesuch bei vorzeitigem Studienabbruch) dargestellt. Die Ergebnisse werden für das FAS Kollektiv berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: PPBC Score“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 178-CL-046:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline den entsprechenden Score zur Lebensqualität erhoben hatten. Fehlende Werte in Woche 12 wurden mittels LOCF ersetzt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung bei Baseline um eine spezielle Teilpopulation handelt. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline den entsprechenden Score zur Lebensqualität erhoben hatten. Fehlende Werte in Woche 12 /Monat 12 wurden mittels LOCF ersetzt. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung bei Baseline um eine spezielle Teilpopulation handelt. Darüber hinaus ist durch das aus dem Faktor der Patientenselektion zusätzlich resultierende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ebenfalls abzuleiten, dass für diesen Endpunkt der Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Lebensqualität: PPBC Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-046 (SCORPIO)	433	416	426	4,28 (0,049) -0,83 (0,055)	4,13 (0,050) -0,98 (0,056)	4,32 (0,048) -1,01 (0,056)	-0,16 [-0,31;-0,00], p=0,049	0,02 [-0,13;0,18], p=0,79 0,02 [-0,12;0,15], p=0,78

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	655	673	-	3,85 (0,041) -0,76 (0,044)	3,80 (0,041) -0,83 (0,043)	-	0,07 [-0,05;0,19], p=0,25 0,06 [-0,05;0,17], p=0,25

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin

In der Studie 178-CL-046 wird nach 12 Wochen Behandlungsdauer sowohl unter Mirabegron als auch unter Tolterodin eine mittlere Verbesserung um ca. einen Punkt im PPBC Score erreicht. Gebenüber Tolterodin ist der Unterschied im Mirabegron-Arm nicht statistisch signifikant, gegenüber Placebo ist die Verbesserung unter Mirabegron statistisch signifikant besser.

Nach 12 Monaten sind in der potentiell hochverzerrten Studie 178-CL-049 ähnlich ausgeprägte Verbesserungen unter Mirabegron wie unter Tolterodin zu erkennen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für diesen Endpunkt wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der PPBC Fragebogen nur in den beiden Studien 178-CL-046 und -049 verwendet wurde. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben wurde, werden die Ergebnisse der Studie 178-CL-049 aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials nicht im Rahmen einer Meta-Analyse interpretiert. Für diesen Endpunkt werden daher ausschließlich die Einzelstudienergebnisse dargestellt, zumal der PPBC Score in der Studie 178-CL-049 erst nach 12 Monaten Behandlungsdauer abgefragt wurde.

4.3.1.3.9 Endpunkt „Lebensqualität: King's Health Questionnaire" – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Lebensqualität: King's Health Questionnaire"

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Der *King's Health Questionnaire* wurde nicht verwendet in dieser Studie.
178-CL-046 (SCORPIO)	Der *King's Health Questionnaire* wurde nicht verwendet in dieser Studie.
178-CL-048	Der *King's Health Questionnaire* besteht aus 3 Teilen mit insgesamt 10 *Domains*: 1) **allgemeine Gesundheit**, **Bedeutung der Inkontinenz** (2 *Domains*) 2) **Einschränkung im Alltag**, **körperliche Einschränkung**, **soziale Einschränkung**, **persönliche Beziehungen**, **Gefühlszustand**, **Schlaf/Energie**, **Schweregrad/Peinlichkeit** (7 *Domains*) 3) **Symptome** (1 *Domain*) [in dieser Studie nicht abgefragt!] Dabei gilt für die einzelnen *Domains*: Werte liegen zwischen 0 und 100; je niedriger jeweils der Wert, desto besser die Lebensqualität des Patienten; negative Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Es werden die Veränderungen zu Woche 12 (bzw. letzter Patientenbesuch bei vorzeitigem Studienabbruch) gegenüber Studienbeginn dargestellt. Die Ergebnisse werden für das QOL Kollektiv berichtet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
178-CL-090	Der *King's Health Questionnaire* besteht aus 3 Teilen mit insgesamt 10 *Domains*: 1) **allgemeine Gesundheit**, **Bedeutung der Inkontinenz** (2 *Domains*) 2) **Einschränkung im Alltag**, **körperliche Einschränkung**, **soziale Einschränkung**, **persönliche Beziehungen**, **Gefühlszustand**, **Schlaf/Energie**, **Schweregrad/Peinlichkeit** (7 *Domains*) 3) **Symptome** (1 *Domain*) Dabei gilt für die einzelnen Domains: Werte liegen zwischen 0 und 100; je niedriger jeweils der Wert, desto besser die Lebensqualität des Patienten; negative Veränderungen gegenüber Baseline stehen demnach für eine Verbesserung. Es werden die Veränderungen zu Woche 12 (bzw. letzter Patientenbesuch bei vorzeitigem Studienabbruch) gegenüber Studienbeginn dargestellt. Die Ergebnisse werden für das QOL Kollektiv berichtet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
178-CL-049 (TAURUS)	Der *King's Health Questionnaire* wurde nicht verwendet in dieser Studie.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 178-CL-048:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das QOL-Kollektiv ausgewertet. Die Zahl der dadurch nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für diesen Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Studie 178-CL-090:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das QOL-Kollektiv ausgewertet. Fehlende Werte nach Baseline wurden nicht mittels LOCF ersetzt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung um eine spezielle Teilpopulation handelt. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für diese Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	32,34 (0,963) -0,36 (0,902)	31,92 (0,933) -2,67 (0,906)	33,90 (0,935) -1,42 (0,906)	-2,30 [-4,81;0,20], p=0,07	-1,24 [-3,76;1,27], p=0,33 -0,07 [-0,22;0,07], p=0,33
178-CL-090	302	313	311	43,05 (1,083) -4,73 (1,072)	45,21 (1,110) -5,71 (1,052)	45,50 (1,283) -4,29 (1,056)	-0,98 [-3,93;1,97], p=0,51	-1,42 [-4,34;1,50], p=0,34 -0,08 [-0,23;0,08], p=0,34

Abkürzungen: QOL = Quality of Life, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	49,09 (1,439) -6,48 (1,210)	47,67 (1,397) -14,52 (1,215)	49,41 (1,378) -10,55 (1,215)	-8,04 [-11,41;-4,68], p<0,001	-3,97 [-7,35;-0,60], p=0,021 -0,17 [-0,32;-0,03], p=0,021
178-CL-090	302	313	311	67,22 (1,621) -13,81 (1,557)	68,48 (1,618) -11,74 (1,528)	71,38 (1,510) -15,50 (1,535)	2,06 [-2,22;6,34], p=0,34	3,76 [-0,49;8,01], p=0,08 0,14 [-0,02;0,30], p=0,08

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	36,59 (1,314) -4,09 (1,070)	34,66 (1,241) -11,38 (1,074)	35,21 (1,214) -8,74 (1,074)	-7,28 [-10,26;-4,31], p<0,001	-2,63 [-5,61;0,34], p=0,08 -0,13 [-0,27;0,02], p=0,08
178-CL-090	301	311	311	49,89 (1,708) -14,69 (1,453)	52,20 (1,764) -12,65 (1,428)	52,89 (1,660) -12,78 (1,429)	2,04 [-1,96;6,04], p=0,32	0,13 [-3,83;4,09], p=0,95 0,01 [-0,15;0,16], p=0,95

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	38,54 (1,345) -4,88 (1,082)	37,08 (1,390) -10,86 (1,087)	38,58 (1,416) -7,92 (1,086)	-5,98 [-8,98;-2,97], p<0,001	-2,94 [-5,96;0,07], p=0,06 -0,14 [-0,29;+0,00], p=0,06
178-CL-090	301	311	311	48,84 (1,714) -12,39 (1,435)	54,02 (1,735) -11,75 (1,410)	52,95 (1,709) -11,52 (1,409)	0,65 [-3,30;4,60], p=0,75	-0,23 [-4,14;3,69], p=0,91 -0,01 [-0,17;0,15], p=0,91

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	19,78 (1,177) -1,65 (0,909)	19,38 (1,165) -6,20 (0,913)	19,63 (1,095) -5,93 (0,913)	-4,55 [-7,08;-2,02], p<0,001	-0,26 [-2,80;2,27], p=0,84 -0,02 [-0,16;0,13], p=0,84
178-CL-090	301	312	310	33,54 (1,644) -9,07 (1,307)	36,50 (1,711) -9,74 (1,283)	36,11 (1,678) -8,36 (1,287)	-0,67 [-4,26;2,93], p=0,72	-1,37 [-4,94;2,19], p=0,45 -0,06 [-0,22;0,10], p=0,45

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 6 (persönliche Beziehungen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	259	263	278	9,65 (1,111) -0,73 (0,801)	10,20 (1,161) -2,87 (0,795)	8,03 (0,925) -3,27 (0,774)	-2,14 [-4,36;0,07], p=0,06	0,40 [-1,78;2,58], p=0,72 0,03 [-0,14;0,20], p=0,72
178-CL-090	217	227	230	23,50 (2,035) -4,87 (1,474)	25,11 (2,013) -3,83 (1,441)	25,72 (2,091) -5,39 (1,432)	1,04 [-3,00;5,09], p=0,61	1,56 [-2,43;5,55], p=0,44 0,07 [-0,11;0,26], p=0,44

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	38,25 (1,364) -4,73 (1,091)	36,59 (1,316) -10,39 (1,095)	36,47 (1,327) -9,26 (1,095)	-5,66 [-8,69;-2,63], p<0,001	-1,13 [-4,17;1,91], p=0,47 -0,05 [-0,20;0,09], p=0,47
178-CL-090	302	313	311	39,00 (1,659) -9,46 (1,365)	43,56 (1,691) -12,13 (1,338)	45,09 (1,816) -10,22 (1,344)	-2,67 [-6,42;1,09], p=0,16	-1,91 [-5,63;1,81], p=0,31 -0,08 [-0,24;0,08], p=0,31

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	29,89 (1,302) -4,65 (0,955)	27,76 (1,223) -9,57 (0,960)	30,00 (1,243) -7,70 (0,959)	-4,92 [-7,58;-2,27], p<0,001	-1,88 [-4,54;0,79], p=0,17 -0,10 [-0,25;0,04], p=0,17
178-CL-090	302	313	311	42,22 (1,482) -11,11 (1,213)	45,53 (1,477) -11,55 (1,192)	43,30 (1,536) -9,58 (1,195)	-0,44 [-3,78;2,90], p=0,80	-1,97 [-5,29;1,34], p=0,24 -0,09 [-0,25;0,06], p=0,24

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	368	365	365	30,27 (1,015) -3,29 (0,746)	30,50 (0,976) -8,19 (0,749)	30,16 (0,966) -7,92 (0,749)	-4,90 [-6,97;-2,83], p<0,001	-0,28 [-2,35;1,80], p=0,79 -0,02 [-0,16;0,13], p=0,79
178-CL-090	302	312	311	25,30 (1,159) -5,24 (0,872)	29,64 (1,362) -6,56 (0,855)	30,27 (1,355) -7,30 (0,857)	-1,33 [-3,73;1,07], p=0,28	0,74 [-1,63;3,12], p=0,54 0,05 [-0,11;0,21], p=0,54

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 10 (Symptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**			**Wert zu Baseline, MW (SE) mittlere Änderung gegenüber Baseline*, MW(SE)**			**Differenz** der mittleren adj. Änderungen [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI], p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-048	-	-	-	-	-	-	-	-
178-CL-090	302	313	311	28,91 (0,766) -9,17 (0,761)	31,71 (0,847) -9,66 (0,746)	31,68 (0,827) -9,72 (0,748)	-0,49 [-2,58;1,61], p=0,65	0,06 [-2,01;2,13], p=0,95 +0,00 [-0,15;0,16], p=0,95

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Placebo bzw. Tolterodin; eventuelle geringe Abweichungen zu den Angaben in den Quelltabellen resultieren aus der Tatsache, dass die Effektschätzer im Rahmen der grafischen Darstellung (Forestplots) mit den gerundeten Angaben der post hoc Analysen wiederholt wurden und diese Eingang in obige Tabelle fanden.

Die Verbesserung der Lebensqualität – gemessen durch den *King's Health Questionnaire* – ist in den beiden Studien 178-CL-048 und -090 vergleichbar für den Mirabegron- und den Tolterodin-Studienarm nach 12 Wochen Behandlungsdauer. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist in der Studie 178-CL-048 für *Domain 2* (Bedeutung der Inkontinenz) zugunsten von Mirabegron gegeben. In diesem Fall beträgt die mittlere Verbesserung des Scores ca. 4 Punkte gegenüber Tolterodin.

Gegenüber Placebo sind folgende Komponenten des *King's Health Questionnaires* in der Studie 178-CL-048 statistisch signifikant zugunsten von Mirabegron: *Domain 2* (Bedeutung der Inkontinenz), *Domain 3* (Einschränkung im Alltag), *Domain 4* (körperliche Einschränkung), *Domain 5* (soziale Einschränkung), *Domain 7* (Gefühlszustand), *Domain 8* (Schlaf/Energie) und *Domain 9* (Schweregrad/Peinlichkeit).

In der Studie 178-CL-090 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirabegron und Placebo bzw. Tolterodin vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der zwei hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-048 und -090), in denen der *King's Health Questionnaire* verwendet wurde, in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die beiden Studien bezüglich der Behandlungseffekte weitgehend homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführte Studie 178-CL-090 hier gleichwertig herangezogen werden kann und ebenfalls eine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussage abzuleiten gestattet.

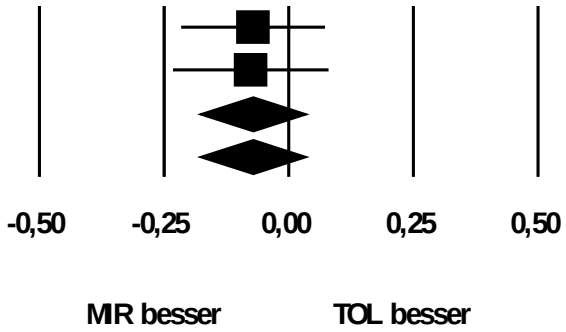
Aufgrund starker Heterogenität (I^2 = 87,0%) im Fall des *Domain 2* (Bedeutung der Inkontinenz) wurde für diesen keine Meta-Analyse gerechnet. *Domain 10* (Symptome) wurde nur im Rahmen der Studie 178-CL-090 abgefragt und kann daher nicht meta-analytisch betrachtet werden.

Tabelle 4-63: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire" aus RCT; Mirabegron minus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Hedges'g [95%-KI]; p-Wert
Domain 1 (allgemeine Gesundheit)	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	-0,07 [-0,18;0,03]; 0,175
Modell mit zufälligen Effekten	-0,07 [-0,18;0,03]; 0,175
Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	
Heterogenität: I^2 = 87,0%	
Modell mit festen Effekten	nicht durchgeführt
Modell mit zufälligen Effekten	nicht durchgeführt
Domain 3 (Einschränkung im Alltag)	
Heterogenität: I^2 = 32,9%	
Modell mit festen Effekten	-0,07 [-0,17;0,04]; 0,220
Modell mit zufälligen Effekten	-0,07 [-0,20;0,07]; 0,329
Domain 4 (körperliche Einschränkung)	
Heterogenität: I^2 = 31,9%	
Modell mit festen Effekten	-0,08 [-0,19;0,03]; 0,139
Modell mit zufälligen Effekten	-0,08 [-0,21;0,05]; 0,232
Domain 5 (soziale Einschränkung)	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	-0,04 [-0,14;0,07]; 0,510
Modell mit zufälligen Effekten	-0,04 [-0,14;0,07]; 0,510
Domain 6 (persönliche Beziehungen)	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	0,05 [-0,07;0,17]; 0,432
Modell mit zufälligen Effekten	0,05 [-0,07;0,17]; 0,432
Domain 7 (Gefühlszustand)	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	-0,07 [-0,17;0,04]; 0,223
Modell mit zufälligen Effekten	-0,07 [-0,17;0,04]; 0,223
Domain 8 (Schlaf/Energie)	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	-0,10 [-0,21;0,01]; 0,071
Modell mit zufälligen Effekten	-0,10 [-0,21;0,01]; 0,071
Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	-0,01 [-0,10;0,12]; 0,825
Modell mit zufälligen Effekten	-0,01 [-0,10;0,12]; 0,825

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

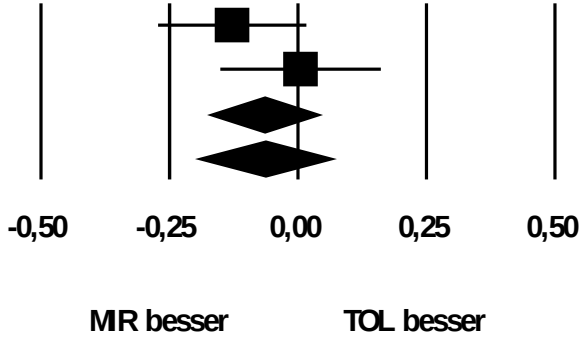
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	178-CL-048	total	-0,072	-0,217	0,073	0,334
	178-CL-090	total	-0,076	-0,233	0,081	0,341
Fixed			-0,074	-0,180	0,033	0,175
Random			-0,074	-0,180	0,033	0,175



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 7: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

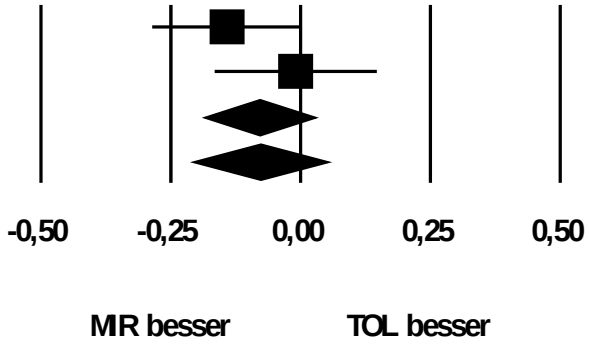
		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	total	-0,128	-0,273	0,017	0,084
178-CL-090	total	0,005	-0,152	0,162	0,949
Fixed		-0,067	-0,173	0,040	0,220
Random		-0,065	-0,195	0,065	0,329



Heterogenität: I Quadrat = 32,9%

Abbildung 8: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

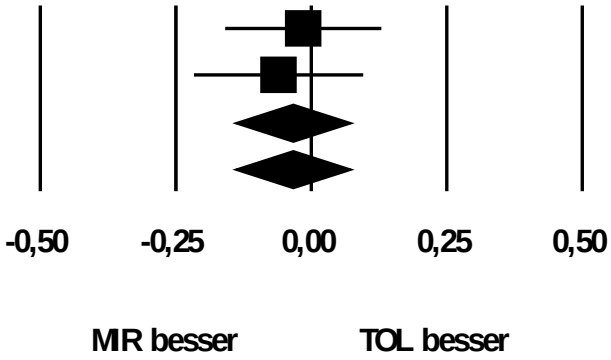
		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	total	-0,141	-0,287	0,004	0,056
178-CL-090	total	-0,009	-0,166	0,148	0,903
Fixed		-0,081	-0,187	0,026	0,139
Random		-0,079	-0,208	0,050	0,232



Heterogenität: I Quadrat = 31,9%

Abbildung 9: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

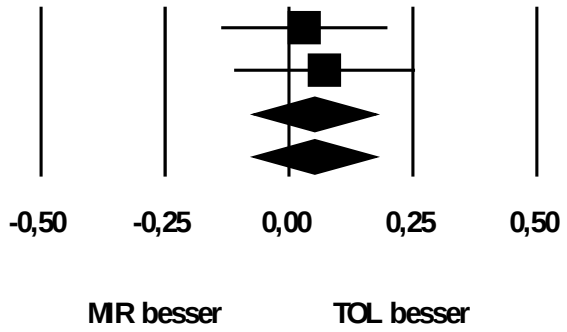
		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	total	-0,015	-0,160	0,130	0,840
178-CL-090	total	-0,060	-0,217	0,097	0,451
Fixed		-0,036	-0,142	0,071	0,510
Random		-0,036	-0,142	0,071	0,510



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 10: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

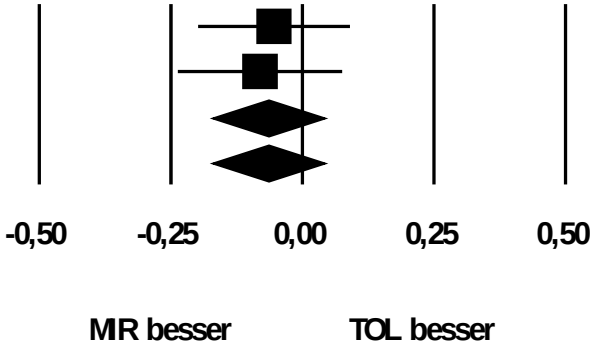
		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	total	0,031	-0,137	0,199	0,719
178-CL-090	total	0,072	-0,111	0,255	0,443
Fixed		0,050	-0,074	0,174	0,432
Random		0,050	-0,074	0,174	0,432



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 11: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 6 (persönliche Beziehungen)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

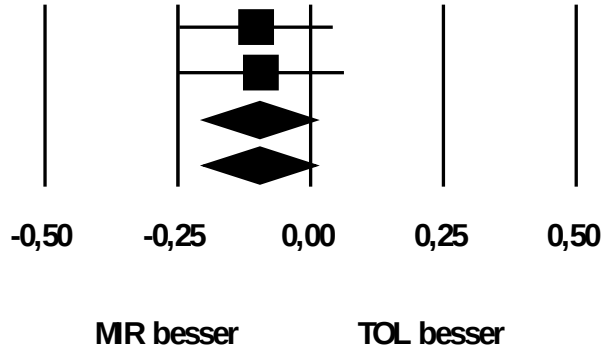
		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	total	-0,054	-0,199	0,091	0,466
178-CL-080	total	-0,081	-0,237	0,076	0,314
Fixed		-0,066	-0,173	0,040	0,223
Random		-0,066	-0,173	0,040	0,223



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 12: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	total	-0,102	-0,247	0,043	0,166
178-CL-090	total	-0,093	-0,250	0,063	0,243
Fixed		-0,098	-0,205	0,008	0,071
Random		-0,098	-0,205	0,008	0,071



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 13: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	total	-0,020	-0,164	0,125	0,791
178-CL-090	total	0,049	-0,108	0,206	0,541
Fixed		0,012	-0,094	0,118	0,825
Random		0,012	-0,094	0,118	0,825

Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 14: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL)

Keine der Einzelkomponenten des *King's Health Questionnaire* zeigte in der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin). Die Modelle mit zufälligen Effekten lassen zwar mit Ausnahme des *Domain 6* (persönliche Beziehungen) in den meisten Fällen auf einen leichten numerischen Vorteil von Mirabegron gegenüber Tolterodin schließen. Diese beobachteten Unterschiede sind allerdings in keinem der Einzelkomponenten statistisch signifikant.

4.3.1.3.10 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	73 (43,2)	74 (43,8)	41 (48,2)	1,02 [0,67-1,57] 0,913	0,84 [0,50-1,41] 0,502
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	214 (43,3)	211 (42,8)	231 (46,7)	0,98 [0,76-1,26] 0,869	0,86 [0,67-1,10] 0,222
178-CL-048	380	379	378	293 (77,1)	281 (74,1)	305 (80,7)	0,85 [0,61-1,19] 0,342	0,69 [0,49-0,97] 0,032
178-CL-090	368	369	372	126 (34,2)	107 (29,0)	128 (34,4)	0,78 [0,57-1,07] 0,126	0,78 [0,57-1,06] 0,114
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	336 (41,4)	325 (40,0)	-	1,06 [0,87-1,29] 0,579

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	485 (59,7)	508 (62,6)	-	0,89 [0,73-1,08] 0,242

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit unerwünschten Ereignissen schwanken zwischen den einzelnen Studien zwar teils erheblich (ca. 30% bis 80% in den einzelnen Studienarmen), zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen der Einzelstudien sind sie hingegen relativ ausgeglichen. In den Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sind nach 12 Wochen Behandlungsdauer die Raten unter Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin niedriger und im Vergleich zu Placebo sehr gut vergleichbar. In der Studie 178-CL-048 ist der Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm statistisch signifikant zugunsten von Mirabegron. Alle weiteren beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

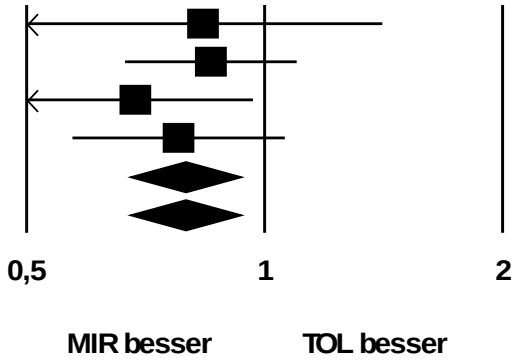
Tabelle 4-67: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,79 [0,67-0,93]; 0,005
Modell mit zufälligen Effekten	0,79 [0,67-0,93]; 0,005

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Im Modell mit zufälligen Effekten ergibt sich bei lediglich geringer Heterogenität ein statistisch signifikanter Effekt (p=0,005) zugunsten von Mirabegron. Das Odds Ratio von 0,79 zeigt einen deutlich geringeren Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen unter Mirabegron als unter Tolterodin.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,836	0,496	1,410	0,502
178-CL-046	total	0,855	0,665	1,099	0,222
178-CL-048	total	0,686	0,487	0,968	0,032
178-CL-090	total	0,779	0,571	1,062	0,114
Fixed		0,792	0,674	0,931	0,005
Random		0,792	0,674	0,931	0,005



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,908	0,687	1,200	0,496
178-CL-046	total	0,917	0,798	1,054	0,222
178-CL-048	total	0,919	0,851	0,993	0,032
178-CL-090	total	0,843	0,681	1,042	0,115
Fixed		0,911	0,856	0,970	0,004
Random		0,911	0,856	0,970	0,004

Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 15: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.11 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis • Tod Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis • Tod Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis • Tod Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis • Tod Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

	Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben.
178-CL-049 (TAURUS)	Die Ergebnisse werden für das Safety-Kollektiv dargestellt. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis • Tod

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (1,2)	1,00 [0,06-16,12] 1,000	0,50 [0,03-8,09] 0,626
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	8 (1,6)	14 (2,8)	11 (2,2)	1,78 [0,74-4,27] 0,200	1,29 [0,58-2,86] 0,538
178-CL-048	380	379	378	4 (1,1)	3 (0,8)	4 (1,1)	0,75 [0,17-3,37] 0,708	0,75 [0,17-3,36] 0,703
178-CL-090	368	369	372	7 (1,9)	5 (1,4)	6 (1,6)	0,71 [0,22-2,25] 0,559	0,84 [0,25-2,77] 0,772
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	15 (1,8)	17 (2,1)	-	0,88 [0,44-1,77] 0,721

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	42 (5,2)	44 (5,4)	-	0,95 [0,62-1,47] 0,825

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 12 sind insgesamt über alle Studien sehr niedrig (ca. 1% bis 3% in den einzelnen Studienarmen). In den Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sind nach 12 Wochen Behandlungsdauer die Raten unter Mirabegron gegenüber Tolterodin meist niedriger (Ausnahme: 178-CL-046). Die Mirabegron-Raten liegen auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (wie bereits für unerwünschte Ereignisse allgemein) auf Placebo-Niveau. Keiner der beobachteten Unterschiede ist statistisch signifikant.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden

Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

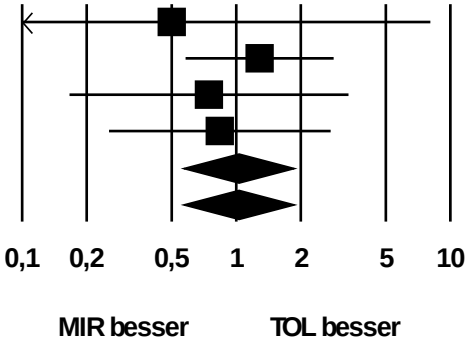
Tabelle 4-71: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,02 [0,56-1,84]; 0,953
Modell mit zufälligen Effekten	1,02 [0,56-1,84]; 0,953

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

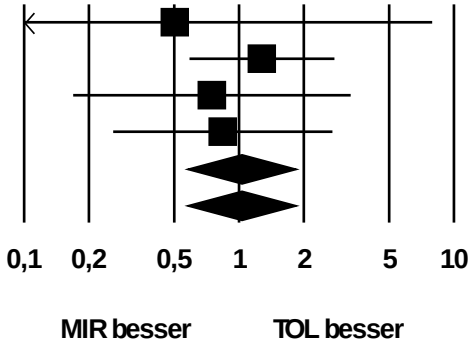
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,953) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,500	0,031	8,093	0,626
178-CL-046	total	1,286	0,578	2,861	0,538
178-CL-048	total	0,746	0,166	3,356	0,703
178-CL-090	total	0,838	0,253	2,770	0,772
Fixed		1,018	0,562	1,844	0,953
Random		1,018	0,562	1,844	0,953



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,503	0,032	7,943	0,625
178-CL-046	total	1,278	0,586	2,787	0,538
178-CL-048	total	0,748	0,169	3,320	0,703
178-CL-090	total	0,840	0,259	2,729	0,772
Fixed		1,019	0,569	1,825	0,948
Random		1,019	0,569	1,825	0,948



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 16: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Die Ergebnisse werden für das Safety-Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	5 (3,0)	3 (1,8)	2 (2,4)	0,59 [0,14-2,52] 0,479	0,75 [0,12-4,58] 0,755
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	13 (2,6)	24 (4,9)	22 (4,4)	1,89 [0,95-3,76] 0,069	1,10 [0,61-1,99] 0,752
178-CL-048	380	379	378	8 (2,1)	12 (3,2)	12 (3,2)	1,52 [0,61-3,76] 0,365	1,00 [0,44-2,25] 0,995
178-CL-090	368	369	372	9 (2,4)	9 (2,4)	11 (3,0)	1,00 [0,39-2,54] 0,995	0,82 [0,34-2,00] 0,664
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	26 (3,2)	32 (3,9)	-	0,81 [0,48-1,37] 0,423

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	48 (5,9)	46 (5,7)	-	1,05 [0,69-1,59] 0,832

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die bis Woche 12 zum Studienabbruch führten, sind insgesamt über alle Studien sehr niedrig (ca. 2% bis 5% in den einzelnen Studienarmen). In den Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial ist nach 12 Wochen Behandlungsdauer kein Trend zwischen Mirabegron und Placebo bzw. Tolterodin auszumachen. Es liegen keine statistische Signifikanzen vor.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

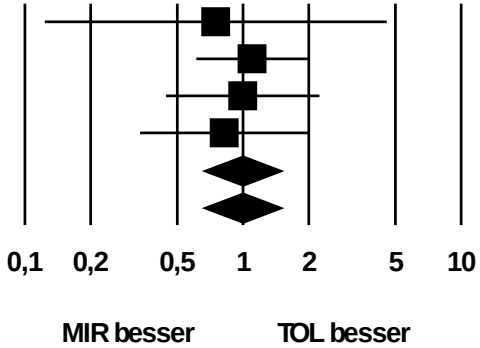
Tabelle 4-75: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,99 [0,66-1,49]; 0,956
Modell mit zufälligen Effekten	0,99 [0,66-1,49]; 0,956

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

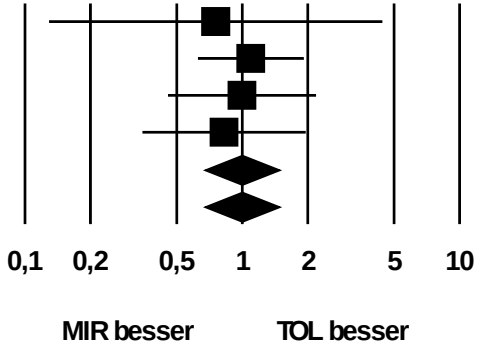
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,956) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,750	0,123	4,576	0,755
178-CL-046	total	1,100	0,608	1,990	0,752
178-CL-048	total	0,997	0,442	2,249	0,995
178-CL-090	total	0,820	0,336	2,004	0,664
Fixed		0,989	0,655	1,491	0,956
Random		0,989	0,655	1,491	0,956



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,754	0,128	4,430	0,755
178-CL-046	total	1,095	0,623	1,927	0,752
178-CL-048	total	0,997	0,454	2,192	0,995
178-CL-090	total	0,825	0,346	1,967	0,664
Fixed		0,990	0,667	1,471	0,961
Random		0,990	0,667	1,471	0,961



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 17: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.13 Endpunkt „Todesfälle“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie gemeldet wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie gemeldet wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie gemeldet wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie gemeldet wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurden. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	n.d.	0,33 [0,01-8,22] 0,502
178-CL-048	380	379	378	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
178-CL-090	368	369	372	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01-8,17] 0,499	n.d.
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	0 (0,0)	1 (0,1)	-	0,33 [0,01-8,18] 0,501

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	2 (0,2)	2 (0,2)	-	1,00 [0,14-7,12] 1,000

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

Insgesamt traten lediglich vereinzelte Todesfälle in den Studien auf. Es sind keine Unterschiede in den jeweiligen Studienarmen zu erkennen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der geringen Zahl der Todesfälle im gesamten Safety Kollektiv wird auf eine Meta-Analyse für diesen Endpunkt verzichtet.

4.3.1.3.14 Endpunkt „Mundtrockenheit“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Mundtrockenheit“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Mundtrockenheit” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Mundtrockenheit“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als eines der folgenden *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) kodiert waren: *aptyalism, dry mouth* oder *dry throat* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Mundtrockenheit” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Mundtrockenheit“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als eines der folgenden *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) kodiert waren: *aptyalism, dry mouth* oder *dry throat* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Mundtrockenheit” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Mundtrockenheit“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als eines der folgenden *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) kodiert waren: *aptyalism, dry mouth* oder *dry throat* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Mundtrockenheit” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Mundtrockenheit“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als eines der folgenden *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) kodiert waren: *aptyalism, dry mouth* oder *dry throat* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Mundtrockenheit” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Als „Mundtrockenheit“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als eines der folgenden *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) kodiert waren: *aptyalism, dry mouth* oder *dry throat* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mundtrockenheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	3 (1,8)	3 (1,8)	3 (3,5)	1,00 [0,20-5,03] 1,000	0,49 [0,10-2,50] 0,394
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	13 (2,6)	14 (2,8)	50 (10,1)	1,08 [0,50-2,32] 0,841	0,26 [0,14-0,48] <0,001
178-CL-048	380	379	378	11 (2,9)	10 (2,6)	55 (14,6)	0,91 [0,38-2,17] 0,830	0,16 [0,08-0,32] <0,001
178-CL-090	368	369	372	18 (4,9)	18 (4,9)	30 (8,1)	1,00 [0,51-1,95] 0,993	0,58 [0,32-1,07] 0,081
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	16 (2,0)	58 (7,1)	-	0,26 [0,15-0,46] <0,001

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	23 (2,8)	70 (8,6)	-	0,31 [0,19-0,50] <0,001

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Rate der Patienten mit Mundtrockenheit unter Mirabegron entspricht weitestgehend derjenigen unter Placebo (ca. 2% bis 5% in den einzelnen Studienarmen) während der 12-wöchigen Behandlungsdauer. Die Rate im Tolterodin-Arm hingegen ist in allen Studien deutlich höher. In zwei der vier Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sind die beobachteten Unterschiede zudem deutlich statistisch signifikant zugunsten von Mirabegron (178-CL-046 und -048).

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt zudem sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-

Arm und dem Tolterodin-Arm in der Richtung einer verringerten Auftretenshäufigkeit von Mundtrockenheit unter Mirabegron vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte nur mäßig inhomogen waren. Insbesondere gibt es keine plausible Erklärung für die erhöhte Heterogenität, die im Zusammenhang mit einer ggfs. verringerten Übertragbarkeit mindestens einer der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gebracht werden könnte. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

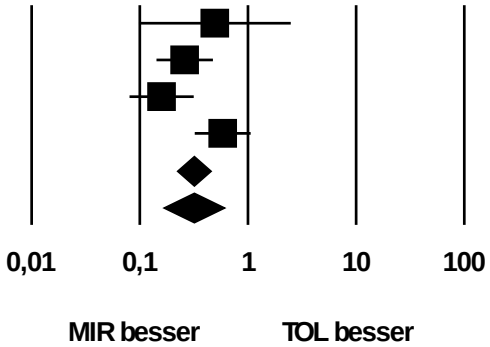
Tabelle 4-82: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: I^2 = 64,6%	
Modell mit festen Effekten	0,31 [0,22-0,44]; <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,31 [0,16-0,59]; <0,001

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

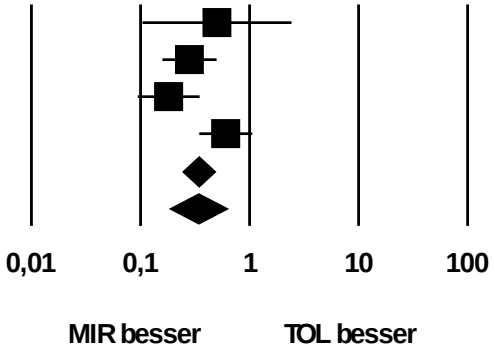
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei mäßiger Heterogenität ein deutlich statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich der Mundtrockenheit. Das Odds Ratio von 0,31 zeigt einen deutlich geringeren Anteil an Patienten mit Mundtrockenheit unter Mirabegron als unter Tolterodin.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,494	0,098	2,501	0,394
178-CL-046	total	0,260	0,142	0,477	0,000
178-CL-048	total	0,159	0,080	0,317	0,000
178-CL-090	total	0,585	0,320	1,068	0,081
Fixed		0,312	0,219	0,444	0,000
Random		0,312	0,164	0,593	0,000



Heterogenität: I Quadrat = 64,6%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,503	0,104	2,439	0,394
178-CL-046	total	0,281	0,158	0,502	0,000
178-CL-048	total	0,181	0,094	0,350	0,000
178-CL-090	total	0,605	0,343	1,066	0,082
Fixed		0,338	0,241	0,473	0,000
Random		0,335	0,184	0,610	0,000



Heterogenität: I Quadrat = 63,1%

Abbildung 18: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.15 Endpunkt „Obstipation“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von „Obstipation“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Obstipation” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Obstipation“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *constipation* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Obstipation” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Obstipation“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *constipation* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Obstipation” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Obstipation“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *constipation* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Obstipation” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Obstipation“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *constipation* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Obstipation” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Als „Obstipation“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *constipation* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Obstipation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	2 (1,2)	6 (3,6)	1 (1,2)	3,07 [0,61-15,45] 0,173	3,09 [0,37-26,11] 0,300
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	7 (1,4)	8 (1,6)	10 (2,0)	1,15 [0,41-3,19] 0,792	0,80 [0,31-2,04] 0,641
178-CL-048	380	379	378	12 (3,2)	13 (3,4)	14 (3,7)	1,09 [0,49-2,42] 0,834	0,92 [0,43-1,99] 0,839
178-CL-090	368	369	372	8 (2,2)	8 (2,2)	9 (2,4)	1,00 [0,37-2,69] 0,996	0,89 [0,34-2,34] 0,819
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	16 (2,0)	11 (1,4)	-	1,46 [0,68-3,17] 0,335

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	23 (2,8)	22 (2,7)	-	1,05 [0,58-1,89] 0,880

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit Obstipation bis Woche 12 sind insgesamt über alle Studien sehr niedrig (ca. 1% bis 4% in den einzelnen Studienarmen) und vergleichbar über die einzelnen Studienarme. Es sind keine numerischen oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirabegron und Tolterodin oder Placebo auszumachen.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 sind die Raten sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten vergleichbar und es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

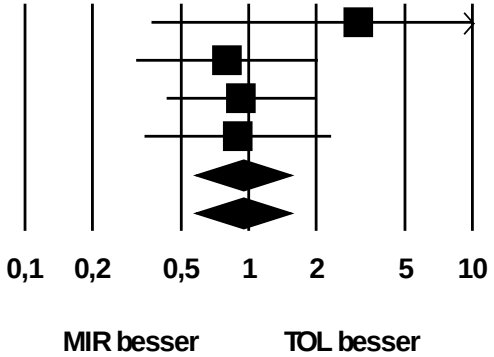
Tabelle 4-86: Meta-Analyse für „Obstipation“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	0,94 [0,57-1,54]; 0,801
Modell mit zufälligen Effekten	0,94 [0,57-1,54]; 0,801

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

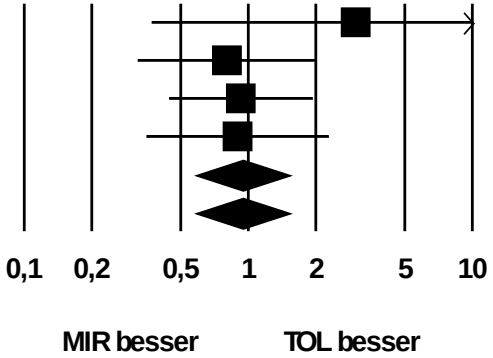
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,801) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich Obstipation.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	3,092	0,366	26,105	0,300
178-CL-046	total	0,800	0,313	2,044	0,641
178-CL-048	total	0,923	0,428	1,992	0,839
178-CL-090	total	0,894	0,341	2,342	0,819
Fixed		0,939	0,574	1,536	0,801
Random		0,939	0,574	1,536	0,801



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	3,018	0,369	24,666	0,303
178-CL-046	total	0,803	0,320	2,018	0,641
178-CL-048	total	0,926	0,441	1,944	0,839
178-CL-090	total	0,896	0,350	2,297	0,819
Fixed		0,940	0,582	1,517	0,799
Random		0,940	0,582	1,517	0,799



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 19: Meta-Analyse für „Obstipation“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.16 Endpunkt „Kopfschmerz“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Kopfschmerz“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kopfschmerz” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kopfschmerz“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *High Level Terms* (MedDRA, Version 12.1) *headache* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kopfschmerz” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kopfschmerz“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *High Level Terms* (MedDRA, Version 12.1) *headache* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kopfschmerz” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kopfschmerz“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *High Level Terms* (MedDRA, Version 12.1) *headache* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kopfschmerz” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kopfschmerz“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *High Level Terms* (MedDRA, Version 12.1) *headache* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kopfschmerz” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Als „Kopfschmerz“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *High Level Terms* (MedDRA, Version 12.1) *headache* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kopfschmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	8 (4,7)	8 (4,7)	2 (2,4)	1,00 [0,37-2,73] 1,000	2,06 [0,43-9,93] 0,367
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	14 (2,8)	19 (3,9)	18 (3,6)	1,37 [0,68-2,77] 0,375	1,06 [0,55-2,05] 0,857
178-CL-048	380	379	378	6 (1,6)	10 (2,6)	10 (2,6)	1,69 [0,61-4,70] 0,315	1,00 [0,41-2,42] 0,995
178-CL-090	368	369	372	5 (1,4)	7 (1,9)	2 (0,5)	1,40 [0,44-4,46] 0,565	3,58 [0,74-17,3] 0,114
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	21 (2,6)	18 (2,2)	-	1,17 [0,62-2,21] 0,627

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	33 (4,1)	21 (2,6)	-	1,60 [0,92-2,78] 0,100

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit Kopfschmerz bis Woche 12 sind insgesamt über alle Studien sehr niedrig (ca. 1% bis 5% in den einzelnen Studienarmen) und vergleichbar über die einzelnen Studienarme. Es sind keine deutlich numerischen oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirabegron und Tolterodin oder Placebo auszumachen.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 sind die Raten nach 12 Wochen vergleichbar, nach 12 Monaten leicht erhöht unter Mirabegron. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

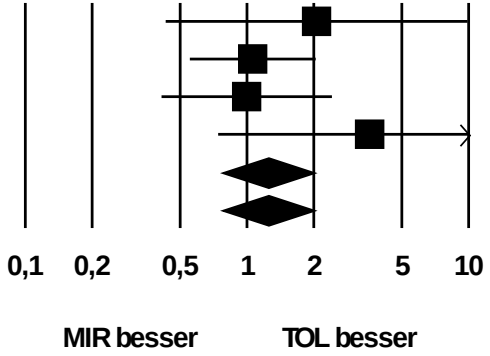
Tabelle 4-90: Meta-Analyse für „Kopfschmerz“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	1,24 [0,77-2,00]; 0,379
Modell mit zufälligen Effekten	1,24 [0,77-2,00]; 0,379

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

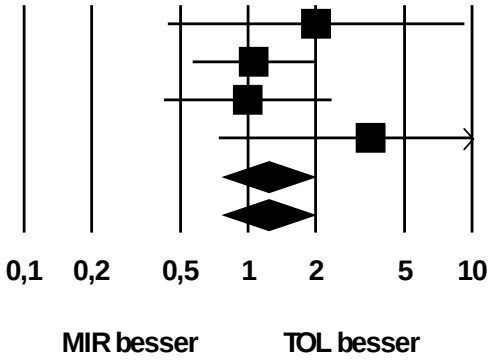
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,379) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich Kopfschmerz.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	2,062	0,428	9,931	0,367
178-CL-046	total	1,062	0,551	2,049	0,857
178-CL-048	total	0,997	0,410	2,424	0,995
178-CL-090	total	3,577	0,738	17,335	0,113
Fixed		1,239	0,769	1,997	0,379
Random		1,239	0,769	1,997	0,379



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	2,012	0,437	9,267	0,370
178-CL-046	total	1,060	0,563	1,995	0,857
178-CL-048	total	0,997	0,420	2,368	0,995
178-CL-090	total	3,528	0,738	16,873	0,114
Fixed		1,227	0,773	1,949	0,386
Random		1,227	0,773	1,949	0,386



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 20: Meta-Analyse für „Kopfschmerz“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.17 Endpunkt „Harnwegsinfekt/Zystitis“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Harnwegsinfekt/Zystitis“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnweginfekt/Zystitis*” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnweginfekt/Zystitis*” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnweginfekt/Zystitis*” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnweginfekt/Zystitis*” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnweginfekt/Zystitis*” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

* Als „Harnweginfekt/Zystitis“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als eines der folgenden *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) kodiert waren: *Nitrite urine present, Urine leukocyte esterase positive, White blood cells urine positive, Adenoviral hemorrhagic cystitis, Bladder candidiasis, Cystitis, Cystitis bacterial, Cystitis escherichia, Cystitis gonococcal, Cystitis Helminthic, Cystitis klebsiella, Cystitis pseudomonal, Cystitis viral, Emphysematous cystitis, Fungal cystitis, Malacoplakia vesicae, Schistosomiasis bladder, Tuberculosis bladder, Urinary bladder abscess, Viral haemorrhagic cystitis, Cytomegalovirus urinary tract infection, Escherichia urinary tract infection, Genitourinary chlamydia infection, Genitourinary tract gonococcal infection, Genitourinary tract infection, Pyelocystitis, Schistosomiasis, Tuberculosis of genitourinary system, Urachal abscess, Urethritis, Urinary tract abscess, Urinary tract infection, Urinary tract infection bacterial, Urinary tract infection enterococcal, Urinary tract infection fungal, Urinary tract infection pseudomonal, Urinary tract infection staphylococcal, Urinary tract infection viral, Urinary tract inflammation, Urogenital infection bacterial, Urogenital infection fungal, Urogenital trichomoniasis, Urosepsis, Bacterial pyelonephritis, Emphysematous pyelonephritis, Epidemic nephropathy, Kidney infection, Perinephric abscess, Polyomavirus-associated nephropathy, Pyelonephritis, Pyelonephritis acute, Pyelonephritis chronic, Pyelonephritis fungal, Pyelonephritis mycoplasmal, Pyelonephritis viral, Pyonephrosis, Renal abscess, Renal syphilis, Renal tuberculosis, Tuberculosis ureter, Ureter abscess, Urethral abscess, Urethral carbuncle, Urethritis, Urethritis chlamydial, Urethritis gonococcal, Urethritis trichomonal, Urethritis ureaplasmal, Bladder pain, Dysuria, Urethral pain, Costovertebral angle tenderness, Cystitis-like symptoms, Flank pain, Urinary tract pain, Bacteriuria, Bacteriuria in pregnancy, Candiduria, Leukocyturia, Nitrituria, Pyuria*

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	8 (4,7)	6 (3,6)	5 (5,9)	0,74 [0,25-2,18] 0,586	0,59 [0,17-1,99] 0,394
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	12 (2,4)	16 (3,2)	19 (3,8)	1,35 [0,63-2,88] 0,441	0,84 [0,43-1,65] 0,615
178-CL-048	380	379	378	10 (2,6)	15 (4,0)	18 (4,8)	1,52 [0,68-3,44] 0,309	0,82 [0,41-1,66] 0,588
178-CL-090	368	369	372	11 (3,0)	7 (1,9)	17 (4,6)	0,63 [0,24-1,64] 0,341	0,40 [0,17-0,99] 0,046
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	29 (3,6)	28 (3,4)	-	1,04 [0,61-1,76] 0,893

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	74 (9,1)	81 (10,0)	-	0,90 [0,65-1,26] 0,555

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit Harnwegsinfekt/Zystitis bis Woche 12 sind insgesamt über alle Studien relativ niedrig (ca. 2% bis 6% in den einzelnen Studienarmen). In den Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial sind nach 12 Wochen Behandlungsdauer die Raten unter Mirabegron gegenüber Tolterodin durchwegs niedriger, in der Studie 178-CL-090 ist der Unterschied statistisch signifikant. Im Vergleich zwischen Mirabegron und Placebo ist kein

Trend auszumachen, es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo vor.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 sind die Raten sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

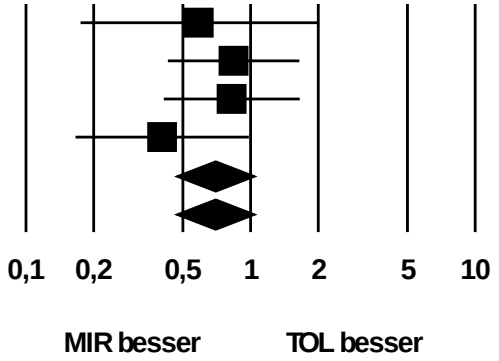
Tabelle 4-94: Meta-Analyse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,69 [0,46-1,04]; 0,073
Modell mit zufälligen Effekten	0,69 [0,46-1,04]; 0,073

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

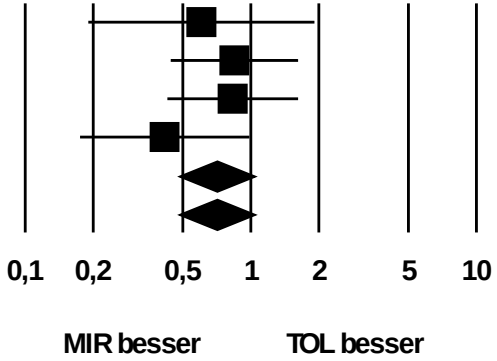
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität ein deutlicher numerischer Unterschied (Odds Ratio = 0,69) zugunsten von Mirabegron bezüglich des Ereignisses Harnwegsinfekt/Zystitis, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (p=0,073).

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,589	0,174	1,988	0,394
178-CL-046	total	0,840	0,427	1,654	0,615
178-CL-048	total	0,824	0,409	1,661	0,588
178-CL-090	total	0,404	0,165	0,986	0,046
Fixed		0,691	0,462	1,035	0,073
Random		0,691	0,462	1,035	0,073



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	0,604	0,190	1,921	0,393
178-CL-046	total	0,846	0,440	1,625	0,615
178-CL-048	total	0,831	0,425	1,625	0,589
178-CL-090	total	0,415	0,174	0,989	0,047
Fixed		0,702	0,476	1,035	0,074
Random		0,702	0,476	1,035	0,074



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 21: Meta-Analyse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.18 Endpunkt „Harnverhalt“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Harnverhalt“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnverhalt” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Harnverhalt“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als einer der folgenden *Preferred Terms kodiert waren: Bladder neck obstruction, Bladder obstruction, Congenital bladder neck obstruction, Urinary bladder rupture, Residual urine volume increased, Prostatic obstruction, Urinary tract obstruction, Obstructive uropathy, Urethral obstruction, Urinary retention, Urinary retention postoperative.* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnverhalt” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Harnverhalt“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als einer der folgenden *Preferred Terms kodiert waren: Bladder neck obstruction, Bladder obstruction, Congenital bladder neck obstruction, Urinary bladder rupture, Residual urine volume increased, Prostatic obstruction, Urinary tract obstruction, Obstructive uropathy, Urethral obstruction, Urinary retention, Urinary retention postoperative.* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnverhalt” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Harnverhalt“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als einer der folgenden *Preferred Terms kodiert waren: Bladder neck obstruction, Bladder obstruction, Congenital bladder neck obstruction, Urinary bladder rupture, Residual urine volume increased, Prostatic obstruction, Urinary tract obstruction, Obstructive uropathy, Urethral obstruction, Urinary retention, Urinary retention postoperative.* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnverhalt” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Harnverhalt“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als einer der folgenden *Preferred Terms kodiert waren: Bladder neck obstruction, Bladder obstruction, Congenital bladder neck obstruction, Urinary bladder rupture, Residual urine volume increased, Prostatic obstruction, Urinary tract obstruction, Obstructive uropathy, Urethral obstruction, Urinary retention, Urinary retention postoperative.* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Harnverhalt” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Als „Harnverhalt“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als einer der folgenden *Preferred Terms kodiert waren: Bladder neck obstruction, Bladder obstruction, Congenital bladder neck obstruction, Urinary bladder rupture, Residual urine volume increased, Prostatic obstruction, Urinary tract obstruction, Obstructive uropathy, Urethral obstruction, Urinary retention, Urinary retention postoperative.* Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Harnverhalt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	3 (0,6)	1 (0,2)	3 (0,6)	0,33 [0,03-3,21] 0,341	0,33 [0,03-3,22] 0,342
178-CL-048	380	379	378	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
178-CL-090	368	369	372	2 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,50 [0,04-5,51] 0,569	3,03 [0,12-74,68] 0,497
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	0 (0,0)	2 (0,2)	-	0,20 [0,01-4,16] 0,298

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	1 (0,1)	3 (0,4)	-	0,33 [0,03-3,20] 0,341

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

Insgesamt wurden lediglich vereinzelt Harnverhalte als unerwünschte Ereignisse in den Studien berichtet. Es sind keine Unterschiede in den jeweiligen Studienarmen zu erkennen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt. Im vorliegenden Fall des Endpunkts Harnverhalt reduziert sich die Zahl der Studien auf zwei, da lediglich für 178-CL-046 und -090 Ereignisse dokumentiert wurden.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die beiden Studien bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführte Studie 178-CL-090 hier gleichwertig herangezogen werden kann und ebenfalls eine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussage abzuleiten gestattet.

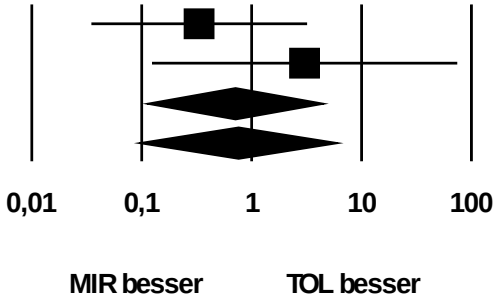
Tabelle 4-98: Meta-Analyse für „Harnverhalt“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: I^2 = 17,8%	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,11-4,43]; 0,701
Modell mit zufälligen Effekten	0,74 [0,09-5,96]; 0,780

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

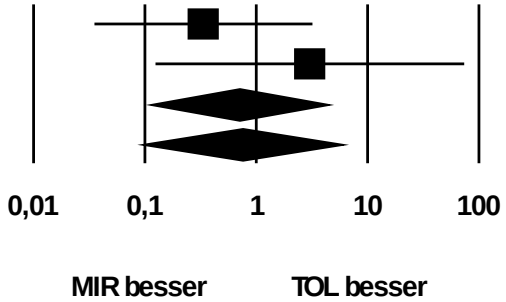
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein Unterschied (p=0,780) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich Harnverhalt.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-046	total	0,333	0,035	3,216	0,342
178-CL-090	total	3,033	0,123	74,683	0,497
Fixed		0,696	0,109	4,429	0,701
Random		0,743	0,093	5,956	0,780



Heterogenität: I Quadrat = 17,8%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-046	total	0,335	0,035	3,206	0,342
178-CL-090	total	3,024	0,124	74,000	0,498
Fixed		0,697	0,110	4,411	0,701
Random		0,743	0,093	5,916	0,779



Heterogenität: I Quadrat = 17,6%

Abbildung 22: Meta-Analyse für „Harnverhalt“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.19 Endpunkt „Hypertonie“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von „Hypertonie“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Hypertonie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „ Hypertonie “ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query,* MedDRA Version 12.1) nach *Hypertonie* identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Hypertonie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „ Hypertonie “ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query,* MedDRA Version 12.1) nach *Hypertonie* identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Hypertonie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „ Hypertonie “ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SQM (*Standardized MedDRA Query,* MedDRA Version 12.1) nach *Hypertonie* identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Hypertonie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „ Hypertonie “ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query,* MedDRA Version 12.1) nach *Hypertonie* identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Hypertonie” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Als „ Hypertonie “ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query,* MedDRA Version 12.1) nach *Hypertonie* identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hypertonie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	7 (4,1)	8 (4,7)	1 (1,2)	1,15 [0,41-3,25] 0,792	4,17 [0,51-33,93] 0,181
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	48 (9,7)	38 (7,7)	48 (9,7)	0,78 [0,50-1,21] 0,264	0,78 [0,50-1,21] 0,268
178-CL-048	380	379	378	3 (0,8)	7 (1,8)	6 (1,6)	2,36 [0,61-9,21] 0,215	1,17 [0,39-3,50] 0,784
178-CL-090	368	369	372	1 (0,3)	2 (0,5)	4 (1,1)	2,00 [0,18-22,15] 0,572	0,50 [0,09-2,75] 0,427
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	51 (6,3)	50 (6,2)	-	1,02 [0,68-1,53] 0,918

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	89 (11,0)	86 (10,6)	-	1,04 [0,76-1,42] 0,810

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit Hypertonie schwanken zwischen den einzelnen Studien zwar etwas (ca. 1% bis 10% in den einzelnen Studienarmen), in den jeweiligen Behandlungsarmen der Einzelstudien sind sie hingegen relativ ausgeglichen. Insgesamt ist kein Trend und keine statistische Signifikanz zugunsten bzw. zuungunsten von Mirabegron gegenüber Placebo bzw. Tolterodin zu erkennen.

Auch in der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegt sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

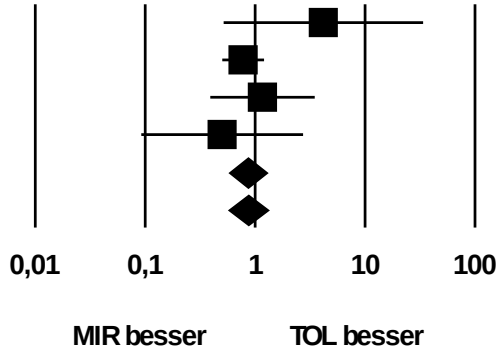
Tabelle 4-102: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: I^2 = 1,8%	
Modell mit festen Effekten	0,85 [0,57-1,26]; 0,416
Modell mit zufälligen Effekten	0,86 [0,57-1,29]; 0,457

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

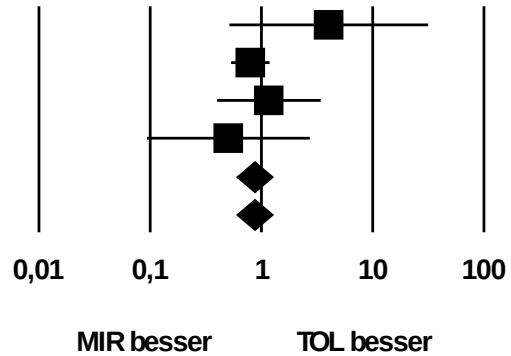
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,457) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich Hypertonie.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	4,174	0,513	33,933	0,181
178-CL-046	total	0,778	0,498	1,214	0,268
178-CL-048	total	1,167	0,388	3,504	0,784
178-CL-090	total	0,501	0,091	2,754	0,427
Fixed		0,849	0,573	1,259	0,416
Random		0,855	0,566	1,291	0,457



Heterogenität: I Quadrat = 1,8%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	4,024	0,512	31,647	0,186
178-CL-046	total	0,795	0,529	1,194	0,269
178-CL-048	total	1,164	0,395	3,430	0,784
178-CL-090	total	0,504	0,093	2,735	0,427
Fixed		0,855	0,593	1,233	0,402
Random		0,855	0,593	1,233	0,402



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 23: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.20 Endpunkt „Kardiale Arrhythmie“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung von „Kardiale Arrhythmie“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kardiale Arrhythmie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kardiale Arrhythmie“ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query*, MedDRA Version 12.1) nach *cardiac arrhythmia** identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kardiale Arrhythmie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kardiale Arrhythmie“ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query*, MedDRA Version 12.1) nach *cardiac arrhythmia** identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kardiale Arrhythmie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kardiale Arrhythmie“ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query*, MedDRA Version 12.1) nach *cardiac arrhythmia** identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kardiale Arrhythmie” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Kardiale Arrhythmie“ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query*, MedDRA Version 12.1) nach *cardiac arrhythmia** identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Kardiale Arrhythmie” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Als „Kardiale Arrhythmie“ wurden alle Ereignisse gewertet, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage SMQ (*Standardized MedDRA Query*, MedDRA Version 12.1) nach *cardiac arrhythmia** identifiziert wurden. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

* bestehend aus 9 SMQ: *Arrhythmia related investigations (signs and symptoms), Bradyarrhythmia term (nonspecific), Conduction defects, Disorders of sinus node function, Cardiac arrhythmia terms (nonspecific), Supraventricular tachyarrhythmias, Tachyarrhythmia terms (nonspecific), Ventricular tachyarrhythmias, Congenital and neonatal arrhythmias*

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiale Arrhythmie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	2 (1,2)	9 (5,3)	3 (3,5)	4,70 [<1,00-22,07] 0,0501	1,54 [0,41-5,83] 0,527
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	5 (1,0)	11 (2,2)	16 (3,2)	2,23 [0,77-6,47] 0,139	0,68 [0,31-1,49] 0,337
178-CL-048	380	379	378	9 (2,4)	6 (1,6)	11 (2,9)	0,66 [0,23-1,88] 0,440	0,54 [0,20-1,47] 0,225
178-CL-090	368	369	372	21 (5,7)	11 (3,0)	8 (2,2)	0,51 [0,24-1,07] 0,074	1,40 [0,56-3,52] 0,476
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	13 (1,6)	22 (2,7)	-	0,58 [0,29-1,17] 0,128

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	32 (3,9)	49 (6,0)	-	0,64 [0,40-1,01] 0,054

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit kardialer Arrhythmie bis Woche 12 sind insgesamt über alle Studien relativ niedrig (ca. 1% bis 6% in den einzelnen Studienarmen). Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirabegron und Tolterodin oder Placebo festzustellen.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 liegen sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten höhere Raten unter Tolterodin vor. Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant. Nach 12 Monaten Behandlungsdauer wird die statistische Signifikanz jedoch nur knapp verfehlt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

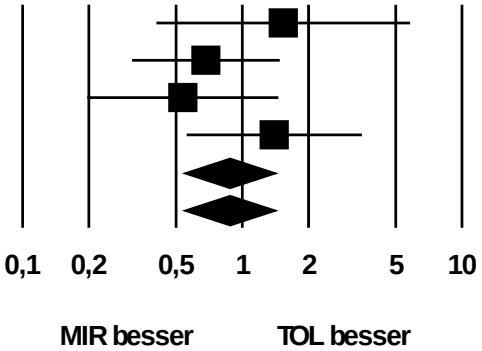
Tabelle 4-106: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,87 [0,54-1,40]; 0,568
Modell mit zufälligen Effekten	0,87 [0,54-1,40]; 0,568

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

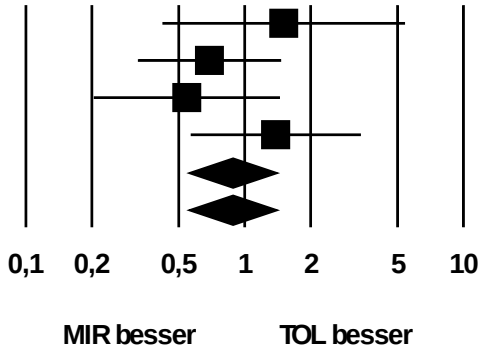
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,568) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich kardialer Arrhythmien.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	1,538	0,405	5,834	0,527
178-CL-046	total	0,683	0,314	1,487	0,337
178-CL-048	total	0,537	0,196	1,466	0,225
178-CL-090	total	1,398	0,556	3,516	0,476
Fixed		0,870	0,540	1,403	0,568
Random		0,870	0,540	1,403	0,568



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	1,509	0,419	5,429	0,529
178-CL-046	total	0,690	0,324	1,472	0,338
178-CL-048	total	0,544	0,203	1,456	0,226
178-CL-090	total	1,386	0,564	3,407	0,477
Fixed		0,875	0,549	1,393	0,572
Random		0,875	0,549	1,393	0,572



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 24: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.21 Endpunkt „Schwindel“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von „Schwindel“

Studie	Operationalisierung
178-CL-044 (DRAGON)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Schwindel” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Schwindel“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *dizziness* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-046 (SCORPIO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Schwindel” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Schwindel“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *dizziness* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-048	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Schwindel” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Schwindel“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *dizziness* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-090	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Schwindel” im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Als „Schwindel“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *dizziness* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.
178-CL-049 (TAURUS)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) „Schwindel” im Rahmen der Studie bis Woche 12 bzw. Woche 52 gemeldet wurde. Da eine Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit für diese Studie nach 12-Wochen Behandlung weder geplant war noch im Studienbericht vorgelegt wurde, wurden für die im Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse „nach 12 Wochen Behandlung“ analog zum Vorgehen bei den anderen hier dargestellten Studien, die für 12-Wochen Behandlungsdauer geplant waren, alle Ereignisse einbezogen, die bis einschließlich Tag 97 nach Randomisierung begonnen haben. Als „Schwindel“ wurden alle Ereignisse gewertet, die als *Preferred Terms* (MedDRA, Version 12.1) *dizziness* kodiert waren. Die Ergebnisse werden für das Safety Kollektiv dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwindel“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
178-CL-044 (DRAGON)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-046 (SCORPIO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-090	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
178-CL-049 (TAURUS)	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 178-CL-044, -046, -048 und -090:
Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieses Endpunkts ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Studie 178-CL-049:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diesen Endpunkt zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

12 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	169	169	85	1 (0,6)	6 (3,6)	0 (0,0)	6,18 [0,74-51,93] 0,093	6,80 [0,38-122,12] 0,193
178-CL-046 (SCORPIO)	494	493	495	5 (1,0)	6 (1,2)	8 (1,6)	1,20 [0,37-3,97] 0,759	0,75 [0,26-2,18] 0,597
178-CL-048	380	379	378	1 (0,3)	3 (0,8)	2 (0,5)	3,02 [0,31-29,19] 0,339	1,50 [0,25-9,03] 0,658
178-CL-090	368	369	372	6 (1,6)	5 (1,4)	8 (2,2)	0,83 [0,25-2,74] 0,758	0,63 [0,20-1,93] 0,414
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	14 (1,7)	8 (1,0)	-	1,76 [0,74-4,23] 0,204

52 Wochen Ergebnisse								
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**			**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**			**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	
	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	PLA	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. PLA	MIR vs. TOL
178-CL-049 (TAURUS)	-	812	812	-	22 (2,7)	21 (2,6)	-	1,05 [0,57-1,92] 0,877

Abkürzungen: PLA = Placebo, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

Die Raten der Patienten mit Schwindel bis Woche 12 sind insgesamt über alle Studien sehr niedrig (ca. 1% bis 4% in den einzelnen Studienarmen). Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirabegron und Tolterodin oder Placebo auszumachen.

In der (potentiell hochverzerrten) Studie 178-CL-049 sind die Raten sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten vergleichbar und es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Mirabegron-Arm und dem Tolterodin-Arm vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die Ergebnisse der vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (178-CL-044, -046, -048 und -090) in eine Meta-Analyse eingeschlossen und die Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) im Folgenden dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Diagnostik der ÜAB, eventuelle Vorbehandlungen und die Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Außerdem hat sich bei der Zusammenfassung der hier dargestellten Evidenz auch gezeigt, dass die vier Studien (178-CL-044, -046, -048 und -090) bezüglich der Behandlungseffekte sehr homogen waren. Damit ist hinreichend abgesichert, dass auch die ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführten beiden Studien (178-CL-048 und -090) hier gleichwertig herangezogen werden können und ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Aussagen abzuleiten gestatten.

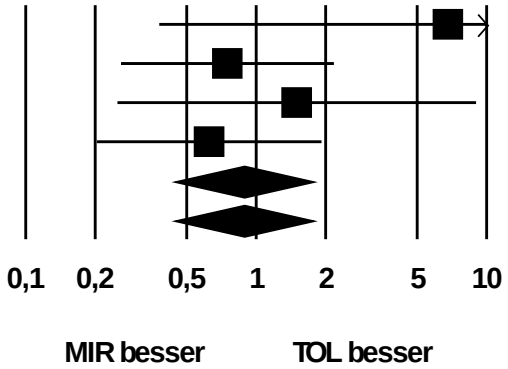
Tabelle 4-110: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT; Mirabegron versus Tolterodin

12 Wochen Ergebnisse	
	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	0,88 [0,44-1,76]; 0,717
Modell mit zufälligen Effekten	0,88 [0,44-1,76]; 0,717

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

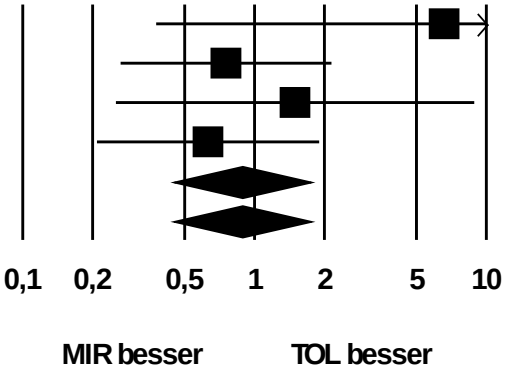
In der Meta-Analyse ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten bei lediglich geringer Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,717) zwischen Mirabegron und Tolterodin bezüglich Schwindel.

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	6,798	0,378	122,115	0,193
178-CL-046	total	0,750	0,258	2,178	0,597
178-CL-048	total	1,500	0,249	9,028	0,658
178-CL-090	total	0,625	0,203	1,929	0,414
Fixed		0,880	0,441	1,755	0,717
Random		0,880	0,441	1,755	0,717



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	total	6,576	0,375	115,379	0,198
178-CL-046	total	0,753	0,263	2,154	0,597
178-CL-048	total	1,496	0,251	8,903	0,658
178-CL-090	total	0,630	0,208	1,908	0,414
Fixed		0,880	0,445	1,738	0,712
Random		0,880	0,445	1,738	0,712



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 25: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.1.1.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen der 12-Wochen-Ergebnisse wurden für die vier Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial analysiert: 178-CL-044, -046, -048 und -090. Es werden die Ergebnisse für die beiden aktiven Studienarme Mirabegron und Tolterodin dargestellt. Ergebnisse der jeweiligen Placebo-Arme werden nicht pro Subgruppe aufgeführt.

Folgende Subgruppen werden hierfür in diesem und den folgenden Abschnitten pro Endpunkt analysiert und dargestellt:

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

Der Schwellenwert für Subgruppen, die anhand des stetigen Merkmals Alter (< vs.≥ 65 Jahre) gebildet wurden, wurden a priori in den Studienprotokollen festgelegt.

Meta-Analysen pro Subgruppe wurden durchgeführt und vorgelegt, wenn für die studienübergreifende (d.h. in der Meta-Analyse aller vier Studien statistisch getestete) Effektmodifikation mindestens ein Hinweis ($p < 0,20$) vorlag. In allen anderen Fällen werden für die Subgruppen keine Meta-Analysen durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung der Methodik für Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

In der Studie 178-CL-046 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Während für die Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,004) zugunsten von Mirabegron vorliegt, ist bei den Männern keine statistische Signifikanz vorhanden.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,820), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	14,02 (1,160) -0,65 (0,593)	11,98 (0,872) -1,56 (0,623)	0,90 [-0,79;2,59], p=0,29 0,35 [-0,34;1,04], p=0,30	p=0,21
	weiblich	149	69	11,58 (0,243) -2,33 (0,204)	12,38 (0,451) -2,15 (0,301)	-0,18 [-0,90;0,54], p=0,62 -0,07 [-0,36;0,21], p=0,62	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	133	129	11,91 (0,270) -1,43 (0,211)	11,57 (0,237) -1,57 (0,214)	0,14 [-0,45;0,73], p=0,63 0,06 [-0,18;0,30], p=0,64	p=0,14
	weiblich	340	346	11,54 (0,158) -2,14 (0,132)	11,54 (0,151) -1,61 (0,131)	-0,53 [-0,90;-0,17], p=0,004 -0,22 [-0,37;-0,07], p=0,004	
178-CL-048	männlich	58	64	10,59 (0,310) -1,25 (0,266)	11,34 (0,380) -0,64 (0,253)	-0,61 [-1,33;0,11], p=0,09 -0,30 [-0,66;0,06], p=0,10	p=0,25
	weiblich	311	304	11,25 (0,153) -1,76 (0,115)	11,05 (0,141) -1,59 (0,116)	-0,17 [-0,49;0,15], p=0,30 -0,08 [-0,24;0,08], p=0,30	
178-CL-090	männlich	116	127	12,83 (0,394) -1,96 (0,284)	12,46 (0,354) -1,09 (0,271)	-0,87 [-1,64;-0,10], p=0,026 -0,29 [-0,54;-0,03], p=0,028	p=0,33
	weiblich	244	234	11,68 (0,253) -2,10 (0,196)	11,89 (0,223) -1,72 (0,200)	-0,37 [-0,92;0,17], p=0,18 -0,12 [-0,30;0,06], p=0,18	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,052, df=1, p=0,820							

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	120	61	12,01 (0,322) -2,26 (0,229)	12,46 (0,465) -1,84 (0,322)	-0,42 [-1,20;0,36], p=0,29 -0,17 [-0,48;0,14], p=0,29	p=0,31
	≥ 65 Jahre	47	24	11,43 (0,385) -1,87 (0,366)	11,90 (0,788) -2,57 (0,512)	0,70 [-0,54;1,93], p=0,27 0,27 [-0,22;0,77], p=0,27	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	302	291	11,89 (0,183) -2,06 (0,140)	11,47 (0,171) -1,66 (0,143)	-0,40 [-0,79;-0,01], p=0,047 -0,16 [-0,32;-0,00], p=0,047	p=0,73
	≥ 65 Jahre	171	184	11,22 (0,193) -1,73 (0,187)	11,67 (0,189) -1,50 (0,180)	-0,23 [-0,74;0,28], p=0,37 -0,09 [-0,30;0,11], p=0,37	
178-CL-048	< 65 Jahre	233	227	11,31 (0,187) -1,81 (0,133)	10,83 (0,149) -1,54 (0,135)	-0,27 [-0,64;0,10], p=0,16 -0,13 [-0,32;0,05], p=0,16	p=0,99
	≥ 65 Jahre	136	141	10,88 (0,192) -1,46 (0,174)	11,54 (0,250) -1,24 (0,171)	-0,22 [-0,70;0,26], p=0,38 -0,11 [-0,34;0,13], p=0,38	
178-CL-090	< 65 Jahre	268	267	12,14 (0,263) -2,11 (0,186)	12,13 (0,227) -1,69 (0,187)	-0,42 [-0,94;0,09], p=0,11 -0,14 [-0,31;0,03], p=0,11	p=0,63
	≥ 65 Jahre	92	94	11,77 (0,350) -1,88 (0,318)	11,97 (0,350) -0,96 (0,314)	-0,92 [-1,80;-0,04], p=0,040 -0,30 [-0,59;-0,01], p=0,042	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,294, df=1, p=0,588							

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

In keiner der vier Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,588), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

In der Studie 178-CL-044 liegt auf Studienebene ein Beleg für Effektmodifikation vor. In keiner der beiden Subgruppen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,943), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I bzw. ITT-I Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	6	6	3,39 (1,973) 0,86 (0,842)	3,72 (1,402) -0,71 (0,843)	1,56 [-0,78;3,91], p=0,19 0,70 [-0,52;1,92], p=0,23	p=0,004
	weiblich	102	47	2,36 (0,208) -1,42 (0,204)	2,74 (0,392) -1,03 (0,301)	-0,39 [-1,10;0,33], p=0,29 -0,19 [-0,53;0,16], p=0,29	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	55	48	2,01 (0,295) -1,99 (0,266)	1,95 (0,317) -1,42 (0,284)	-0,57 [-1,33;0,19], p=0,14 -0,29 [-0,68;0,10], p=0,15	p=0,73
	weiblich	238	252	3,02 (0,190) -1,46 (0,128)	2,76 (0,164) -1,22 (0,124)	-0,24 [-0,59;0,11], p=0,17 -0,12 [-0,30;0,05], p=0,17	
178-CL-048	männlich	34	35	1,32 (0,237) -0,92 (0,250)	1,62 (0,210) -0,90 (0,246)	-0,02 [-0,71;0,67], p=0,95 -0,01 [-0,49;0,46], p=0,95	p=0,73
	weiblich	232	205	2,09 (0,139) -1,12 (0,095)	1,94 (0,133) -1,01 (0,101)	-0,11 [-0,39;0,16], p=0,42 -0,08 [-0,26;0,11], p=0,42	
178-CL-090	männlich	48	49	2,62 (0,387) -1,17 (0,284)	2,33 (0,467) -1,02 (0,280)	-0,15 [-0,93;0,63], p=0,71 -0,08 [-0,48;0,32], p=0,71	p=0,64
	weiblich	92	96	2,36 (0,291) -1,14 (0,205)	2,21 (0,248) -1,21 (0,200)	0,07 [-0,50;0,63], p=0,82 0,03 [-0,25;0,32], p=0,82	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,005, df=1, p=0,943							

Abkürzungen: FAS-I = Full Analysis Set - Incontinence, ITT-I = Intention to treat - Incontinence, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I bzw. ITT-I Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	76	35	2,41 (0,257) -1,49 (0,239)	2,44 (0,407) -0,90 (0,352)	-0,58 [-1,42;0,25], p=0,17 -0,28 [-0,68;0,13], p=0,18	p=0,38
	≥ 65 Jahre	32	18	2,42 (0,439) -0,83 (0,369)	3,65 (0,770) -1,18 (0,495)	0,35 [-0,87;1,57], p=0,57 0,16 [-0,42;0,75], p=0,57	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	179	175	2,59 (0,205) -1,37 (0,147)	2,48 (0,180) -1,34 (0,149)	-0,03 [-0,44;0,38], p=0,87 -0,02 [-0,23;0,19], p=0,87	p=0,082
	≥ 65 Jahre	114	125	3,21 (0,193) -1,86 (0,184)	2,84 (0,249) -1,13 (0,176)	-0,74 [-1,23;-0,24], p=0,004 -0,37 [-0,63;-0,12], p=0,005	
178-CL-048	< 65 Jahre	158	140	2,10 (0,186) -1,25 (0,115)	1,83 (0,147) -1,02 (0,122)	-0,23 [-0,56;0,10], p=0,17 -0,16 [-0,39;0,07], p=0,17	p=0,39
	≥ 65 Jahre	108	100	1,83 (0,148) -0,86 (0,139)	1,98 (0,195) -0,94 (0,145)	0,09 [-0,31;0,48], p=0,67 0,06 [-0,21;0,33], p=0,67	
178-CL-090	< 65 Jahre	95	101	2,45 (0,269) -1,13 (0,202)	2,03 (0,243) -1,07 (0,196)	-0,06 [-0,61;0,49], p=0,83 -0,03 [-0,31;0,25], p=0,83	p=0,45
	≥ 65 Jahre	45	44	2,43 (0,453) -1,20 (0,293)	2,77 (0,494) -1,32 (0,296)	0,12 [-0,70;0,94], p=0,77 0,06 [-0,36;0,48], p=0,77	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,032, df=1, p=0,859							

Abkürzungen: FAS-I = Full Analysis Set - Incontinence, ITT-I = Intention to treat - Incontinence, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

In der Studie 178-CL-046 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Während für die Subgruppe der ≥ 65 Jährigen ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,005) zugunsten von Mirabegron vorliegt, ist bei den unter 65-Jährigen keine statistische Signifikanz zu sehen.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,859), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

In der Studie 178-CL-044 liegt auf Studienebene ein Beleg für Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,926), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I bzw. ITT-I Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	6	6	2,78 (1,988) 0,75 (0,803)	2,83 (1,213) -0,45 (0,803)	1,20 [-1,03;3,44], p=0,29 0,56 [-0,65;1,77], p=0,32	p=0,007
	weiblich	100	46	2,18 (0,194) -1,34 (0,197)	2,60 (0,370) -1,04 (0,290)	-0,30 [-0,99;0,39], p=0,39 -0,15 [-0,50;0,20], p=0,39	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	52	44	1,91 (0,301) -1,89 (0,259)	1,75 (0,268) -1,50 (0,282)	-0,39 [-1,14;0,36], p=0,30 -0,21 [-0,61;0,20], p=0,31	p=0,91
	weiblich	234	245	2,65 (0,175) -1,34 (0,122)	2,48 (0,149) -1,09 (0,119)	-0,25 [-0,58;0,09], p=0,15 -0,13 [-0,31;0,05], p=0,15	
178-CL-048	männlich	32	34	1,17 (0,188) -0,81 (0,241)	1,45 (0,163) -0,86 (0,233)	0,04 [-0,61;0,70], p=0,90 0,03 [-0,45;0,52], p=0,90	p=0,69
	weiblich	222	196	1,87 (0,122) -1,01 (0,091)	1,76 (0,118) -0,97 (0,097)	-0,04 [-0,31;0,22], p=0,74 -0,03 [-0,22;0,16], p=0,74	
178-CL-090	männlich	40	37	1,71 (0,252) -1,30 (0,245)	1,63 (0,294) -1,10 (0,254)	-0,20 [-0,89;0,50], p=0,58 -0,13 [-0,58;0,32], p=0,58	p=0,50
	weiblich	73	76	1,79 (0,206) -1,05 (0,181)	2,03 (0,287) -1,20 (0,177)	0,15 [-0,35;0,65], p=0,56 0,10 [-0,23;0,42], p=0,56	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,009, df=1, p=0,926							

Abkürzungen: FAS-I = Full Analysis Set - Incontinence, ITT-I = Intention to treat - Incontinence, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS-I bzw. ITT-I Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	76	34	2,24 (0,239) -1,38 (0,228)	2,42 (0,414) -0,97 (0,342)	-0,41 [-1,22;0,40], p=0,32 -0,20 [-0,61;0,20], p=0,32	p=0,66
	≥ 65 Jahre	30	18	2,14 (0,437) -0,82 (0,364)	3,02 (0,654) 0,98 (0,471)	0,15 [-1,02;1,33], p=0,80 0,07 [-0,52;0,67], p=0,80	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	174	169	2,39 (0,194) -1,26 (0,142)	2,17 (0,154) -1,19 (0,144)	-0,07 [-0,47;0,33], p=0,73 -0,04 [-0,25;0,17], p=0,73	p=0,21
	≥ 65 Jahre	112	120	2,72 (0,252) -1,73 (0,177)	2,65 (0,237) -1,10 (0,171)	-0,62 [-1,10;-0,14], p=0,011 -0,33 [-0,59;-0,07], p=0,013	
178-CL-048	< 65 Jahre	154	136	1,87 (0,160) -1,11 (0,109)	1,59 (0,113) -0,97 (0,116)	-0,15 [-0,46;0,17], p=0,36 -0,11 [-0,34;0,12], p=0,36	p=0,44
	≥ 65 Jahre	100	94	1,64 (0,130) -0,79 (0,136)	1,89 (0,193) -0,92 (0,140)	0,14 [-0,25;0,52], p=0,48 0,10 [-0,18;0,38], p=0,48	
178-CL-090	< 65 Jahre	75	77	1,68 (0,163) -0,99 (0,178)	1,62 (0,178) -1,21 (0,176)	0,23 [-0,27;0,72], p=0,37 0,15 [-0,17;0,46], p=0,37	p=0,31
	≥ 65 Jahre	38	36	1,92 (0,350) -1,44 (0,250)	2,49 (0,553) -1,07 (0,258)	-0,37 [-1,07;0,34], p=0,31 -0,23 [-0,70;0,23], p=0,31	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,236, df=1, p=0,627							

Abkürzungen: FAS-I = Full Analysis Set - Incontinence, ITT-I = Intention to treat - Incontinence, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

In keiner der vier Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,627), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

In der Studie 178-CL-046 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,335), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	17	16	7,00 (1,252) -1,31 (0,871)	4,73 (0,953) -0,60 (0,897)	-0,71 [-3,17;1,75], p=0,57 -0,19 [-0,89;0,50], p=0,58	p=0,57
	weiblich	149	69	5,82 (0,303) -1,80 (0,294)	6,08 (0,443) -1,90 (0,431)	0,09 [-0,93;1,12], p=0,86 0,03 [-0,26;0,31], p=0,86	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	131	129	5,20 (0,291) -2,12 (0,291)	5,09 (0,287) -2,45 (0,293)	0,34 [-0,47;1,14], p=0,41 0,10 [-0,14;0,34], p=0,42	p=0,092
	weiblich	339	343	5,92 (0,203) -2,27 (0,180)	6,05 (0,187) -1,89 (0,179)	-0,38 [-0,87;0,12], p=0,14 -0,11 [-0,26;0,04], p=0,14	
178-CL-048	männlich	58	64	4,06 (0,328) -1,26 (0,327)	4,13 (0,326) -1,17 (0,311)	-0,10 [-0,98;0,79], p=0,83 -0,04 [-0,40;0,32], p=0,83	p=0,93
	weiblich	311	304	4,30 (0,165) -1,96 (0,141)	4,14 (0,164) -1,83 (0,143)	-0,13 [-0,52;0,27], p=0,53 -0,05 [-0,21;0,11], p=0,53	
178-CL-090	männlich	116	125	5,55 (0,409) -2,19 (0,344)	5,63 (0,393) -2,27 (0,331)	0,08 [-0,86;1,02], p=0,87 0,02 [-0,23;0,27], p=0,87	p=0,98
	weiblich	243	234	4,97 (0,296) -2,31 (0,238)	-5,29 (0,280) -2,28 (0,242)	-0,04 [-0,70;0,63], p=0,91 -0,01 [-0,19;0,17], p=0,91	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,931, df=1, p=0,335							

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	119	61	6,02 (0,366) -1,83 (0,329)	5,61 (0,466) -1,47 (0,459)	-0,36 [-1,47;0,75], p=0,53 -0,10 [-0,41;0,21], p=0,53	p=0,45
	≥ 65 Jahre	47	24	5,74 (0,524) -1,56 (0,523)	6,39 (0,802) -2,11 (0,732)	0,55 [-1,21;2,32], p=0,54 0,15 [-0,34;0,65], p=0,54	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	300	289	5,97 (0,219) -2,17 (0,192)	5,55 (0,195) -1,77 (0,196)	-0,40 [-0,94;0,14], p=0,14 -0,12 [-0,28;0,04], p=0,14	p=0,42
	≥ 65 Jahre	170	183	5,29 (0,255) -2,31 (0,255)	6,18 (0,265) -2,47 (0,246)	0,16 [-0,54;0,86], p=0,65 0,05 [-0,16;0,26], p=0,65	
178-CL-048	< 65 Jahre	233	227	4,57 (0,201) -1,84 (0,164)	4,20 (0,181) -1,70 (0,166)	-0,14 [-0,60;0,32], p=0,55 -0,06 [-0,24;0,13], p=0,55	p=1,00
	≥ 65 Jahre	136	141	3,75 (0,200) -1,86 (0,215)	4,03 (0,248) -1,73 (0,211)	-0,13 [-0,72;0,46], p=0,68 -0,05 [-0,29;0,19], p=0,68	
178-CL-090	< 65 Jahre	267	267	5,13 (0,284) -2,31 (0,227)	5,16 (0,260) -2,44 (0,226)	0,13 [-0,50;0,76], p=0,68 0,04 [-0,13;0,20], p=0,68	p=0,71
	≥ 65 Jahre	92	92	5,25 (0,451) -2,17 (0,386)	6,15 (0,466) -1,79 (0,386)	-0,38 [-1,45;0,69], p=0,49 -0,10 [-0,39;0,19], p=0,49	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,315, df=1, p=0,574							

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

In keiner der vier Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,574), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.26 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

In der Studie 178-CL-090 liegt auf Studienebene ein Beleg für Effektmodifikation vor. Während für die Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zugunsten von Mirabegron vorliegt, ist bei den Frauen keine statistische Signifikanz zu sehen.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,421), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	13	13	2,10 (0,353) -0,15 (0,234)	2,10 (0,428) -0,15 (0,234)	0,00 [-0,65;0,65], p=1,00 0,00 [-0,78;0,78], p=1,00	p=0,94
	weiblich	129	59	1,66 (0,087) -0,63 (0,074)	1,71 (0,106) -0,63 (0,110)	-0,00 [-0,26;0,26], p=0,99 -0,00 [-0,31;0,31], p=0,99	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	119	119	2,19 (0,112) -0,41 (0,087)	2,39 (0,113) -0,37 (0,087)	-0,05 [-0,29;0,19], p=0,69 -0,05 [-0,31;0,20], p=0,69	p=0,43
	weiblich	304	314	2,05 (0,067) -0,62 (0,054)	2,04 (0,077) -0,49 (0,054)	-0,14 [-0,29;0,01], p=0,08 -0,14 [-0,30;0,02], p=0,08	
178-CL-048	männlich	50	57	1,76 (0,161) -0,38 (0,121)	1,80 (0,152) -0,38 (0,113)	0,01 [-0,32;0,33], p=0,96 0,01 [-0,37;0,39], p=0,96	p=0,46
	weiblich	273	275	1,71 (0,059) -0,47 (0,052)	1,69 (0,064) -0,44 (0,052)	-0,02 [-0,17;0,12], p=0,74 -0,03 [-0,20;0,14], p=0,75	
178-CL-090	männlich	114	116	2,53 (0,163) -0,50 (0,114)	2,55 (0,162) 0,05 (0,113)	-0,55 [-0,86;-0,23], p<0,001 -0,45 [-0,71;-0,19], p<0,001	p=0,005
	weiblich	223	219	2,19 (0,087) -0,61 (0,082)	2,34 (0,119) -0,64 (0,082)	0,03 [-0,19;0,26], p=0,77 0,03 [-0,16;0,22], p=0,77	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,647, df=1, p=0,421							

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS bzw. ITT Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	99	52	1,60 (0,366) -0,63 (0,085)	1,71 (0,125) -0,49 (0,118)	-0,13 [-0,42;0,15], p=0,35 -0,16 [-0,49;0,18], p=0,36	p=0,27
	≥ 65 Jahre	43	20	1,92 (0,154) -0,49 (0,129)	1,97 (0,263) -0,67 (0,190)	0,18 [-0,27;0,63], p=0,42 0,21 [-0,32;0,75], p=0,43	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	259	258	1,99 (0,075) -0,66 (0,059)	1,93 (0,083) -0,56 (0,059)	-0,10 [-0,26;0,07], p=0,25 -0,10 [-0,27;0,07], p=0,25	p=0,69
	≥ 65 Jahre	164	175	2,24 (0,090) -0,42 (0,074)	2,44 (0,097) -0,30 (0,072)	-0,12 [-0,33;0,08], p=0,23 -0,13 [-0,34;0,08], p=0,23	
178-CL-048	< 65 Jahre	191	197	1,47 (0,061) -0,69 (0,060)	1,32 (0,047) -0,64 (0,059)	-0,05 [-0,22;0,11], p=0,52 -0,06 [-0,26;0,13], p=0,52	p=0,82
	≥ 65 Jahre	132	135	2,09 (0,095) -0,11 (0,072)	2,28 (0,111) -0,14 (0,072)	0,03 [-0,17;0,23], p=0,78 0,03 [-0,21;0,27], p=0,78	
178-CL-090	< 65 Jahre	246	245	2,14 (0,089) -0,61 (0,078)	2,29 (0,111) -0,56 (0,078)	-0,05 [-0,27;0,16], p=0,62 -0,04 [-0,22;0,13], p=0,62	p=0,13
	≥ 65 Jahre	91	90	2,74 (0,166) -0,45 (0,128)	2,73 (0,185) -0,03 (0,129)	-0,48 [-0,84;-0,13], p=0,008 -0,39 [-0,69;-0,10], p=0,009	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,047, df=1, p=0,829							

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, ITT = Intention to treat, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

In der Studie 178-CL-090 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Während für die Subgruppe der ≥ 65 Jährigen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,009$) zugunsten von Mirabegron vorliegt, ist bei den < 65 Jährigen keine statistische Signifikanz zu sehen.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt ($p=0,829$), wird keine Meta-Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.27 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Es liegt nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation in der Studie 178-CL-046 vor.

Meta-Analyse:

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt lediglich in einer der vier Studien erhoben wurde.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	132	127	69,82 (1,706) 7,51 (1,428)	67,70 (1,623) 5,35 (1,452)	2,16 [-1,83;6,14], p=0,29 0,13 [-0,11;0,38], p=0,29	p=0,52
	weiblich	334	340	63,25 (1,050) 6,62 (0,895)	61,95 (1,084) 6,38 (0,888)	0,24 [-2,23;2,71], p=0,85 0,01 [-0,14;0,17], p=0,85	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-122: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	297	287	65,16 (1,151) 7,84 (0,947)	64,20 (1,179) 6,12 (0,963)	1,72 [-0,93;4,37], p=0,20 0,11 [-0,06;0,27], p=0,20	p=0,40
	≥ 65 Jahre	169	180	65,02 (1,460) 5,17 (1,255)	62,41 (1,435) 6,09 (1,217)	-0,91 [-4,34;2,52], p=0,60 -0,06 [-0,27;0,15], p=0,60	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Es liegt nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation in der Studie 178-CL-046 vor.

Meta-Analyse:

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt lediglich in einer der vier Studien erhoben wurde.

4.3.1.3.28 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen" – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Für die Studie 178-CL-046 liegt für den *Symptom Bother Score* und für den gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt *(total HRQL) Score* sowie für die drei Einzelkomponenten Krankheitsbewältigung, Schlaf, Soziale Einschränkung jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Für *Betroffenenheit* liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. In der Subgruppe der Frauen ist ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirabegron zu sehen (p=0,016). Bei den Männern liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Da es sich um die Ergebnisse einer Einzelstudie bezüglich dieses Lebensqualitäts-Endpunktes handelt und der Effekt bei den Patientinnen nicht als relevant einzustufen ist, wird er nicht im Sinne eines Zusatznutzens interpretiert.

Meta-Analyse:

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt lediglich in einer der vier Studien erhoben wurde.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]		Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]	Interaktionstest [p-Wert]
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
Symptom Bother Score							
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	130	128	47,82 (1,677) -17,08 (1,628)	45,67 (1,698) -17,16 (1,643)	0,08 [-4,45;4,62], p=0,97 0,00 [-0,24;0,25], p=0,97	p=0,15
	weiblich	335	341	50,23 (1,117) -20,60 (1,014)	52,05 (1,088) -18,96 (1,006)	-1,64 [-4,44;1,16], p=0,25 -0,09 [-0,24;0,06], p=0,25	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (total HRQL)							
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	131	128	66,34 (1,657) 13,01 (1,461)	66,80 (1,734) 13,60 (1,479)	-0,58 [-4,65;3,48], p=0,78 -0,03 [-0,28;0,21], p=0,78	p=0,07
	weiblich	337	342	60,34 (1,148) 17,21 (0,909)	58,89 (1,150) 15,25 (0,903)	1,96 [-0,56;4,47], p=0,13 0,12 [-0,03;0,27], p=0,13	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
Krankheitsbewältigung (Coping)							
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	131	128	58,99 (2,087) 15,39 (1,776)	60,86 (2,106) 16,33 (1,800)	-0,94 [-5,89;4,01], p=0,71 -0,05 [-0,29;0,20], p=0,71	p=0,12
	weiblich	337	342	52,35 (1,325) 19,65 (1,106)	50,13 (1,338) 18,39 (1,100)	1,26 [-1,80;4,31], p=0,42 0,06 [-0,09;0,21], p=0,42	
Betroffenheit (Concern)							
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	132	128	67,65 (1,896) 14,79 (1,648)	67,54 (1,970) 16,07 (1,674)	-1,29 [-5,88;3,30], p=0,58 -0,07 [-0,31;0,18], p=0,58	p=0,021
	weiblich	337	342	58,93 (1,352) 19,69 (1,028)	57,35 (1,400) 16,19 (1,022)	3,50 [0,66;6,34], p=0,016 0,19 [0,03;0,34], p=0,016	
Schlaf (Sleep)							
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	132	128	61,78 (2,043) 12,53 (1,652)	60,48 (2,189) 11,05 (1,677)	1,48 [-3,13;6,10], p=0,53 0,08 [-0,17;0,32], p=0,53	p=0,29
	weiblich	337	342	58,05 (1,392) 16,12 (1,033)	57,68 (1,395) 15,03 (1,025)	1,09 [-1,76;3,95], p=0,45 0,06 [-0,09;0,21], p=0,45	
Soziale Einschränkung (Social)							
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	132	128	81,08 (1,725) 7,55 (1,290)	81,63 (1,647) 8,40 (1,310)	-0,85 [-4,45;2,75], p=0,64 -0,06 [-0,30;0,19], p=0,65	p=0,17
	weiblich	337	342	77,39 (1,204) 10,95 (0,806)	76,26 (1,255) 8,92 (0,801)	2,03 [-0,20;4,26], p=0,07 0,14 [-0,01;0,29], p=0,08	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	Subgruppe	Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]		Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]	Interaktionstest [p-Wert]
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
Symptom Bother Score							
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	299	288	49,36 (1,195) -19,98 (1,074)	48,82 (1,233) -19,16 (1,094)	-0,82 [-3,83;2,18], p=0,59 -0,04 [-0,21;0,12], p=0,59	p=0,87
	≥ 65 Jahre	166	181	49,91 (1,480) -18,95 (1,441)	52,68 (1,364) -17,37 (1,382)	-1,59 [-5,50;2,33], p=0,43 -0,09 [-0,30;0,13], p=0,43	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (total HRQL)							
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	300	288	60,29 (1,206) 16,50 (0,965)	61,35 (1,248) 14,74 (0,984)	1,76 [-0,95;4,46], p=0,20 0,10 [-0,06;0,27], p=0,20	p=0,52
	≥ 65 Jahre	168	182	65,11 (1,540) 15,21 (1,291)	60,56 (1,560) 14,90 (1,238)	0,31 [-3,20;3,82], p=0,86 0,02 [-0,19;0,23], p=0,86	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „Lebensqualität: OAB-q Fragebogen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
Krankheitsbewältigung (Coping)							
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	300	288	52,62 (1,412) 18,74 (1,174)	52,76 (1,494) 18,24 (1,198)	0,50 [-2,79;3,79], p=0,77 0,02 [-0,14;0,19], p=0,77	p=0,98
	≥ 65 Jahre	168	182	57,35 (1,850) 17,95 (1,570)	53,51 (1,802) 17,18 (1,507)	0,77 [-3,49;5,04], p=0,72 0,04 [-0,17;0,25], p=0,72	
Betroffenheit (Concern)							
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	301	288	59,21 (1,400) 18,78 (1,090)	59,49 (1,492) 15,47 (1,114)	3,31 [0,26;6,37], p=0,034 0,17 [0,01;0,34], p=0,034	p=0,23
	≥ 65 Jahre	168	182	65,27 (1,843) 17,47 (1,461)	61,13 (1,883) 17,25 (1,401)	0,21 [-3,76;4,18], p=0,92 0,01 [-0,20;0,22], p=0,92	
Schlaf (Sleep)							
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	301	288	58,06 (1,467) 15,74 (1,094)	60,88 (1,495) 14,55 (1,119)	1,19 [-1,88;4,26], p=0,45 0,06 [-0,10;0,22], p=0,45	p=0,67
	≥ 65 Jahre	168	182	60,97 (1,864) 13,97 (1,465)	54,58 (1,880) 12,98 (1,408)	0,99 [-3,00;4,98], p=0,63 0,05 [-0,16;0,26], p=0,63	
Soziale Einschränkung (Social)							
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	301	288	76,48 (1,298) 10,41 (0,854)	78,17 (1,338) 8,48 (0,873)	1,94 [-0,46;4,33], p=0,11 0,13 [-0,03;0,29], p=0,11	p=0,41
	≥ 65 Jahre	168	182	81,92 (1,480) 9,24 (1,145)	77,02 (1,581) 9,26 (1,098)	-0,01 [-3,13;3,10], p=0,99 -0,00 [-0,21;0,21], p=0,99	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Für keine der Komponenten des OAB-q Fragebogens liegt in der Studie 178-CL-046 mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt lediglich in einer der vier Studien erhoben wurde.

4.3.1.3.29 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: PPBC Score“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Es liegt ein Beleg für eine Interaktion bezüglich des Geschlechts vor. Innerhalb der Subgruppe der männlichen Patienten fällt die Änderung (Verbesserung) der Lebensqualität (gemessen mittels PBBC) unter Mirabegron statistisch signifikant geringer aus, als unter Tolterodin. Für die Frauen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Da es sich um die Ergebnisse einer Einzelstudie mit hohem Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Lebensqualitäts-Endpunktes handelt, ist der ohnehin als nicht relevant einzustufende Effekt für die Männer nicht im Sinne eines Zusatzschadens interpretierbar.

Meta-Analyse:

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt lediglich in einer der vier Studien erhoben wurde.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Lebensqualität: PPBC Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	117	121	4,12 (0,087) -0,71 (0,106)	4,08 (0,096) -1,03 (0,104)	0,32 [0,03;0,61], p=0,031 0,28 [0,02;0,53], p=0,033	p=0,005
	weiblich	299	305	4,14 (0,061) -1,09 (0,066)	4,42 (0,054) -0,99 (0,066)	-0,10 [-0,28;0,09], p=0,30 -0,08 [-0,24;0,08], p=0,30	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Lebensqualität: PPBC Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (FAS Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline* [jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g [jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest [p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	267	263	4,17 (0,062) -1,08 (0,070)	4,31 (0,062) -0,95 (0,071)	-0,13 [-0,32;0,07], p=0,19 -0,11 [-0,28;0,06], p=0,19	p=0,035
	≥ 65 Jahre	149	163	4,07 (0,087) -0,81 (0,094)	4,34 (0,077) -1,10 (0,090)	0,29 [0,03;0,54], p=0,028 0,25 [0,03;0,47], p=0,029	

Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Es liegt ein Beleg für eine Interaktion bezüglich des Alters vor. Innerhalb der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) fällt die Änderung (Verbesserung) der Lebensqualität (gemessen mittels PBBC) unter Mirabegron statistisch signifikant geringer aus als unter Tolterodin. Für die Patienten, die noch nicht das 65. Lebensjahr vollendet haben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Da es sich um die Ergebnisse einer Einzelstudie mit hohem Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Lebensqualitäts-Endpunktes handelt, ist der ohnehin als nicht relevant einzustufende Effekt für die älteren Patienten nicht im Sinne eines Zusatzschadens interpretierbar.

Meta-Analyse:

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt lediglich in einer der vier Studien erhoben wurde.

4.3.1.3.30 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: King's Health Questionnaire" – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Auf Ebene der Einzelstudien liegt in der Studie 178-CL-048 für die folgenden Domains jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation für das Geschlecht vor: *Domain 2* (Bedeutung der Inkontinenz), *Domain 4* (körperliche Einschränkung), *Domain 5* (soziale Einschränkung) und *Domain 7* (Gefühlszustand). Die Effekte in den einzelnen Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

In der Studie 178-CL-090 liegt für *Domain 2* (Bedeutung der Inkontinenz) ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Die beobachteten Unterschiede in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Studienübergreifend liegt für *Domain 3* (Einschränkung im Alltag) ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,116). In der Meta-Analyse ergibt sich in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	28,45 (2,081) -0,36 (2,277)	29,69 (1,998) -1,79 (2,166)	1,42 [-4,74;7,58], p=0,65 0,08 [-0,28;0,44], p=0,65	p=0,63
	weiblich	307	301	32,57 (1,034) -3,10 (0,988)	34,80 (1,045) -1,35 (1,000)	-1,75 [-4,51;1,01], p=0,21 -0,10 [-0,26;0,06], p=0,21	
178-CL-090	männlich	101	110	46,04 (2,161) -5,58 (1,854)	42,73 (2,150) -4,75 (1,777)	-0,84 [-5,88;4,21], p=0,74 -0,04 [-0,32;0,23], p=0,75	p=0,65
	weiblich	212	201	44,81 (1,278) -5,77 (1,279)	47,01 (1,593) -4,04 (1,316)	-1,73 [-5,33;1,87], p=0,35 -0,09 [-0,29;0,10], p=0,35	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,619, df=1, p=0,431							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	49,43 (3,201) -8,19 (3,030)	51,56 (3,230) -1,92 (2,885)	-6,28 [-14,49;1,93], p=0,13 -0,27 [-0,63;0,09], p=0,14	p=0,16
	weiblich	307	301	47,34 (1,549) -15,72 (1,317)	48,95 (1,525) -12,38 (1,330)	-3,34 [-7,02;0,33], p=0,08 -0,14 [-0,30;0,01], p=0,08	
178-CL-090	männlich	101	110	71,62 (2,669) -8,13 (2,688)	70,61 (2,573) -14,48 (2,575)	6,35 [-0,96;13,65], p=0,09 0,23 [-0,04;0,51], p=0,09	p=0,09
	weiblich	212	201	66,98 (2,018) -13,47 (1,856)	71,81 (1,868) -16,06 (1,907)	2,59 [-2,63;7,82], p=0,33 0,10 [-0,10;0,29], p=0,33	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,007, df=1, p=0,934							

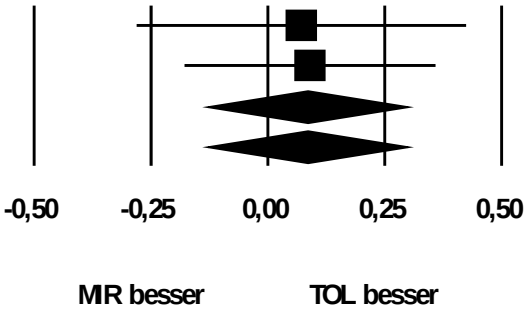
Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-131: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	33,62 (2,543) -5,35 (2,689)	37,24 (3,231) -6,84 (2,560)	1,48 [-5,80;8,77], p=0,69 0,07 [-0,28;0,43], p=0,69	p=0,21
	weiblich	307	301	34,85 (1,396) -12,52 (1,169)	34,77 (1,303) -9,15 (1,181)	-3,37 [-6,63;-0,11], p=0,043 -0,16 [-0,32;-0,00], p=0,043	
178-CL-090	männlich	101	110	47,69 (3,031) -12,59 (2,511)	49,55 (2,884) -14,87 (2,404)	2,28 [-4,53;9,10], p=0,51 0,09 [-0,18;0,36], p=0,51	p=0,73
	weiblich	212	201	54,37 (2,156) -12,68 (1,741)	54,73 (2,021) -11,64 (1,780)	-1,05 [-5,93;3,83], p=0,67 -0,04 [-0,24;0,15], p=0,67	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=2,475, df=1, p=0,116							

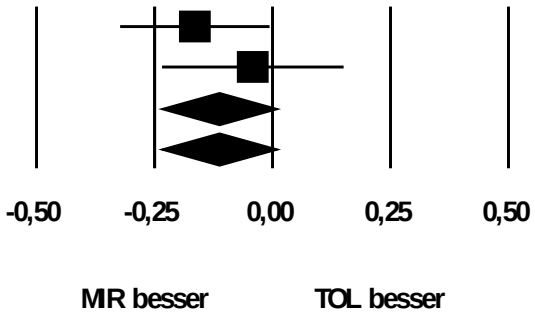
Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	178-CL-048	männlich	0,072	-0,281	0,425	0,690
	178-CL-090	männlich	0,090	-0,179	0,359	0,512
Fixed			0,083	-0,131	0,298	0,445
Random			0,083	-0,131	0,298	0,445



Heterogenität: I Quadrat = 0%

			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	178-CL-048	weiblich	-0,164	-0,323	-0,005	0,043
	178-CL-090	weiblich	-0,042	-0,235	0,151	0,673
Fixed			-0,115	-0,237	0,008	0,067
Random			-0,115	-0,237	0,008	0,067



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 26: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)“ aus RCT – Subgruppen nach Geschlecht; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: männlich, unten: weiblich

Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	38,79 (2,700) -7,40 (2,717)	41,67 (3,599) -1,59 (2,588)	-5,81 [-13,17;1,55], p=0,12 -0,28 [-0,64;0,08], p=0,13	p=0,13
	weiblich	307	301	36,75 (1,572) -11,52 (1,182)	37,93 (1,537) -9,26 (1,193)	-2,25 [-5,55;1,04], p=0,18 -0,11 [-0,27;0,05], p=0,18	
178-CL-090	männlich	100	110	48,50 (2,921) -11,03 (2,489)	49,39 (2,847) -12,19 (2,372)	1,17 [-5,58;7,91], p=0,73 0,05 [-0,22;0,32], p=0,73	p=0,53
	weiblich	211	201	56,64 (2,131) -12,09 (1,717)	54,89 (2,129) -11,15 (1,756)	-0,93 [-5,75;3,88], p=0,70 -0,04 [-0,23;0,16], p=0,70	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,008, df=1, p=0,931							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	21,55 (2,902) -4,02 (2,287)	22,74 (2,529) -1,15 (2,178)	-2,87 [-9,07;3,32], p=0,36 -0,16 [-0,52;0,19], p=0,37	p=0,19
	weiblich	307	301	18,96 (1,272) -6,61 (0,994)	18,97 (1,213) -6,95 (1,004)	0,34 [-2,43;3,11], p=0,81 0,02 [-0,14;0,18], p=0,81	
178-CL-090	männlich	101	110	34,27 (2,940) -8,25 (2,258)	31,01 (2,669) -7,90 (2,166)	-0,36 [-6,50;5,78], p=0,91 -0,02 [-0,29;0,26], p=0,91	p=0,84
	weiblich	211	200	37,57 (2,102) -10,45 (1,563)	38,92 (2,126) -8,62 (1,607)	-1,83 [-6,22;2,57], p=0,41 -0,08 [-0,27;0,11], p=0,42	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,153, df=1, p=0,696							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 6 (persönliche Beziehungen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	43	55	10,47 (2,829) 0,16 (1,964)	10,30 (2,540) -3,16 (1,737)	3,32 [-1,82;8,47], p=0,21 0,26 [-0,15;0,66], p=0,21	p=0,47
	weiblich	220	223	10,15 (1,276) -3,46 (0,869)	7,47 (0,968) -3,29 (0,864)	-0,17 [-2,57;2,24], p=0,89 -0,01 [-0,20;0,17], p=0,89	
178-CL-090	männlich	70	83	29,29 (3,564) -3,03 (2,601)	22,49 (3,337) -4,23 (2,387)	1,20 [-5,74;8,14], p=0,73 0,05 [-0,26;0,37], p=0,73	p=0,63
	weiblich	157	147	23,25 (2,432) -4,19 (1,736)	27,55 (2,671) -6,05 (1,795)	1,86 [-3,04;6,77], p=0,46 0,09 [-0,14;0,31], p=0,46	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,527, df=1, p=0,468							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-135: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	37,36 (3,195) -7,54 (2,738)	35,42 (3,282) -2,03 (2,607)	-5,51 [-12,93;1,91], p=0,15 -0,26 [-0,62;0,10], p=0,15	p=0,15
	weiblich	307	301	36,45 (1,445) -10,92 (1,190)	36,69 (1,453) -10,80 (1,202)	-0,13 [-3,45;3,19], p=0,94 -0,01 [-0,17;0,15], p=0,94	
178-CL-090	männlich	101	110	43,45 (2,713) -9,98 (2,358)	39,90 (2,903) -9,19 (2,260)	-0,80 [-7,21;5,61], p=0,81 -0,03 [-0,30;0,24], p=0,81	p=0,79
	weiblich	212	201	43,61 (2,141) -13,15 (1,627)	47,93 (2,298) -10,79 (1,677)	-2,36 [-6,95;2,22], p=0,31 -0,10 [-0,29;0,09], p=0,31	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,339, df=1, p=0,560							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	27,30 (2,801) -8,42 (2,408)	28,65 (2,637) -5,23 (2,292)	-3,19 [-9,71;3,34], p=0,34 -0,17 [-0,53;0,18], p=0,34	p=0,66
	weiblich	307	301	27,85 (1,356) -9,79 (1,047)	30,29 (1,400) -8,22 (1,057)	-1,57 [-4,49;1,35], p=0,29 -0,09 [-0,24;0,07], p=0,29	
178-CL-090	männlich	101	110	44,72 (2,590) -8,57 (2,096)	41,36 (2,616) -8,28 (2,009)	-0,29 [-5,99;5,41], p=0,92 -0,01 [-0,28;0,26], p=0,92	p=0,26
	weiblich	212	201	45,91 (1,803) -12,98 (1,448)	44,36 (1,897) -10,29 (1,486)	-2,69 [-6,76;1,38], p=0,19 -0,13 [-0,32;0,07], p=0,20	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,058, df=1, p=0,809							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	58	64	20,11 (1,916) -9,32 (1,895)	21,77 (2,010) -7,84 (1,801)	-1,48 [-6,57;3,62], p=0,57 -0,10 [-0,46;0,26], p=0,57	p=0,69
	weiblich	307	301	23,58 (1,023) -7,98 (0,819)	23,32 (1,023) -7,94 (0,826)	-0,05 [-2,32;2,23], p=0,97 -0,00 [-0,16;0,16], p=0,97	
178-CL-090	männlich	101	110	22,97 (1,982) -5,83 (1,509)	21,45 (1,831) -7,56 (1,450)	1,73 [-2,36;5,82], p=0,41 0,11 [-0,16;0,38], p=0,41	p=0,57
	weiblich	211	201	32,83 (1,736) -6,91 (1,045)	35,09 (1,754) -7,16 (1,077)	0,25 [-2,68;3,18], p=0,87 0,02 [-0,18;0,21], p=0,87	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,056, df=1, p=0,813							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-138: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 10 (Symptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	männlich	-	-	-	-	-	-
	weiblich	-	-	-	-	-	
178-CL-090	männlich	101	110	29,97 (1,552) -8,26 (1,312)	28,24 (1,269) -8,18 (1,259)	-0,09 [-3,65;3,48], p=0,96 -0,01 [-0,28;0,26], p=0,96	p=0,52
	weiblich	212	201	32,55 (1,007) -10,34 (0,907)	33,57 (1,054) -10,57 (0,934)	0,24 [-2,31;2,79], p=0,85 0,02 [-0,18;0,21], p=0,85	

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-139: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 1 (allgemeine Gesundheit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	31,74 (1,149) -2,86 (1,143)	33,44 (1,201) -1,46 (1,155)	-1,40 [-4,59;1,79], p=0,39 -0,08 [-0,26;0,10], p=0,39	p=0,97
	≥ 65 Jahre	135	140	32,22 (1,596) -2,33 (1,491)	34,64 (1,490) -1,36 (1,465)	-0,97 [-5,07;3,14], p=0,64 -0,06 [-0,29;0,18], p=0,64	
178-CL-090	< 65 Jahre	231	231	46,00 (1,279) -6,31 (1,223)	44,91 (1,532) -4,36 (1,223)	-1,96 [-5,35;1,44], p=0,26 -0,10 [-0,29;0,08], p=0,26	p=0,36
	≥ 65 Jahre	82	80	42,99 (2,224) -4,01 (2,053)	47,19 (2,311) -4,09 (2,079)	0,08 [-5,65;5,82], p=0,98 +0,00 [-0,30;0,31], p=0,98	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,278, df=1, p=0,598							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-140: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	50,58 (1,775) -16,56 (1,527)	50,07 (1,746) -12,37 (1,543)	-4,19 [-8,45;0,07], p=0,054 -0,18 [-0,37;+0,00], p=0,055	p=0,024
	≥ 65 Jahre	135	140	42,72 (2,207) -11,04 (1,998)	48,33 (2,250) -7,62 (1,956)	-3,42 [-8,91;2,06], p=0,22 -0,15 [-0,38;0,09], p=0,22	
178-CL-090	< 65 Jahre	231	231	69,99 (1,856) -13,31 (1,777)	72,15 (1,722) -16,14 (1,780)	2,83 [-2,10;7,76], p=0,26 0,10 [-0,08;0,29], p=0,26	p=0,15
	≥ 65 Jahre	82	80	64,23 (3,261) -7,34 (2,987)	69,17 (3,125) -13,70 (3,020)	6,36 [-1,97;14,70], p=0,13 0,23 [-0,08;0,54], p=0,14	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,082, df=1, p=0,775							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 3 (Einschränkung im Alltag)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	39,93 (1,583) -13,35 (1,353)	36,37 (1,513) -10,11 (1,363)	-3,24 [-7,01;0,52], p=0,09 -0,16 [-0,34;0,03], p=0,09	p=0,022
	≥ 65 Jahre	135	140	25,68 (1,750) -8,00 (1,779)	33,33 (2,021) -6,55 (1,729)	-1,46 [-6,31;3,40], p=0,56 -0,07 [-0,31;0,17], p=0,56	
178-CL-090	< 65 Jahre	229	231	55,31 (2,034) -12,56 (1,669)	54,26 (1,937) -12,11 (1,660)	-0,45 [-5,07;4,16], p=0,85 -0,02 [-0,20;0,17], p=0,85	p=0,82
	≥ 65 Jahre	82	80	43,50 (3,370) -12,90 (2,793)	48,96 (3,198) -14,72 (2,819)	1,81 [-5,97;9,59], p=0,65 0,07 [-0,24;0,38], p=0,65	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,344, df=1, p=0,558							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 4 (körperliche Einschränkung)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	42,90 (1,770) -12,26 (1,371)	39,93 (1,757) -9,53 (1,382)	-2,73 [-6,55;1,08], p=0,16 -0,13 [-0,32;0,05], p=0,16	p=0,076
	≥ 65 Jahre	135	140	27,16 (1,973) -8,45 (1,802)	36,43 (2,375) -5,33 (1,751)	-3,12 [-8,04;1,80], p=0,21 -0,15 [-0,39;0,09], p=0,22	
178-CL-090	< 65 Jahre	230	231	56,52 (2,027) -11,99 (1,645)	53,68 (2,029) -11,23 (1,638)	-0,76 [-5,31;3,79], p=0,74 -0,03 [-0,21;0,15], p=0,74	p=0,76
	≥ 65 Jahre	81	80	46,91 (3,249) -11,06 (2,768)	50,83 (3,136) -12,37 (2,782)	1,31 [-6,39;9,01], p=0,74 0,05 [-0,26;0,36], p=0,74	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,003, df=1, p=0,953							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 5 (soziale Einschränkung)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	22,13 (1,560) -7,17 (1,150)	20,69 (1,401) -6,85 (1,162)	-0,32 [-3,53;2,88], p=0,84 -0,02 [-0,20;0,17], p=0,84	p=0,076
	≥ 65 Jahre	135	140	14,69 (1,617) -4,53 (1,504)	17,94 (1,752) -4,46 (1,473)	-0,07 [-4,20;4,06], p=0,97 -0,00 [-0,24;0,23], p=0,97	
178-CL-090	< 65 Jahre	230	230	38,43 (2,026) -9,97 (1,498)	37,25 (1,949) -7,84 (1,496)	-2,13 [-6,28;2,03], p=0,32 -0,09 [-0,28;0,09], p=0,32	p=0,53
	≥ 65 Jahre	82	80	31,10 (3,115) -9,08 (2,507)	32,85 (3,291) -9,86 (2,537)	0,78 [-6,22;7,77], p=0,83 0,03 [-0,27;0,34], p=0,83	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,328, df=1, p=0,567							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 6 (perönliche Beziehungen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	186	189	12,37 (1,545) -2,87 (0,948)	8,82 (1,163) -2,68 (0,937)	-0,19 [-2,81;2,43], p=0,89 -0,01 [-0,22;0,19], p=0,89	p=0,56
	≥ 65 Jahre	77	89	4,98 (1,156) -2,85 (1,473)	6,37 (1,495) -4,53 (1,368)	1,67 [-2,26;5,61], p=0,40 0,13 [-0,18;0,44], p=0,41	
178-CL-090	< 65 Jahre	172	185	25,87 (2,301) -3,41 (1,659)	27,21 (2,375) -5,52 (1,601)	2,11 [-2,41;6,64], p=0,36 0,10 [-0,11;0,30], p=0,36	p=0,88
	≥ 65 Jahre	55	45	22,73 (4,179) -5,16 (2,933)	19,63 (4,280) -4,87 (3,246)	-0,29 [-8,87;8,30], p=0,95 -0,01 [-0,41;0,38], p=0,95	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,063, df=1, p=0,802							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

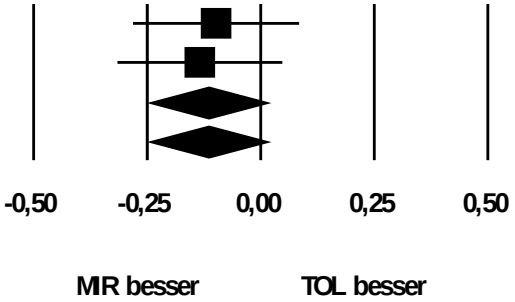
Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	39,66 (1,672) -12,69 (1,376)	38,72 (1,806) -10,64 (1,390)	-2,05 [-5,89;1,78], p=0,29 -0,10 [-0,28;0,09], p=0,29	p=0,021
	≥ 65 Jahre	135	140	31,36 (2,063) -6,45 (1,800)	32,86 (1,850) -7,03 (1,765)	0,58 [-4,36;5,51], p=0,82 0,03 [-0,21;0,26], p=0,82	
178-CL-090	< 65 Jahre	231	231	45,17 (1,969) -13,03 (1,559)	45,07 (2,095) -9,85 (1,559)	-3,18 [-7,51;1,14], p=0,15 -0,13 [-0,32;0,05], p=0,15	p=0,43
	≥ 65 Jahre	82	80	39,02 (3,273) -9,59 (2,616)	45,14 (3,663) -11,31 (2,648)	1,72 [-5,59;9,03], p=0,64 0,07 [-0,24;0,38], p=0,64	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=1,916, df=1, p=0,166							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn

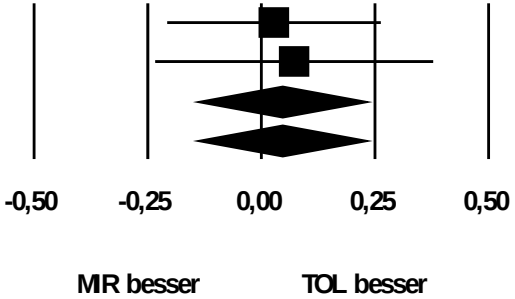
** Mirabegron minus Tolterodin

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	<65 Jahre	-0,098	-0,282	0,085	0,295
178-CL-090	<65 Jahre	-0,134	-0,316	0,048	0,149
Fixed		-0,116	-0,246	0,013	0,078
Random		-0,116	-0,246	0,013	0,078



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-048	>= 65 Jahre	0,028	-0,208	0,264	0,818
178-CL-090	>= 65 Jahre	0,072	-0,234	0,379	0,644
Fixed		0,044	-0,143	0,231	0,642
Random		0,044	-0,143	0,231	0,642



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 27: Meta-Analyse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 7 (Gefühlszustand)“ aus RCT – Subgruppen nach Alter; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: < 65 Jahre, unten: ≥ 65 Jahre

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 8 (Schlaf/Energie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	28,62 (1,595) -9,71 (1,208)	30,44 (1,620) -8,88 (1,222)	-0,83 [-4,21;2,54], p=0,63 -0,05 [-0,23;0,14], p=0,63	p=0,30
	≥ 65 Jahre	135	140	26,30 (1,883) -9,34 (1,579)	29,29 (1,933) -5,80 (1,549)	-3,54 [-7,88;0,80], p=0,11 -0,19 [-0,43;0,04], p=0,11	
178-CL-090	< 65 Jahre	231	231	46,39 (1,701) -12,15 (1,388)	44,30 (1,786) -9,44 (1,387)	-2,71 [-6,56;1,14], p=0,17 -0,13 [-0,31;0,05], p=0,17	p=0,48
	≥ 65 Jahre	82	80	43,09 (2,977) -9,86 (2,327)	40,42 (3,006) -9,97 (2,358)	0,12 [-6,39;6,62], p=0,97 0,01 [-0,30;0,31], p=0,97	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,073, df=1, p=0,787							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	230	225	31,74 (1,294) -9,44 (0,940)	30,93 (1,234) -9,49 (0,950)	0,05 [-2,57;2,67], p=0,97 +0,00 [-0,18;0,19], p=0,97	p=0,10
	≥ 65 Jahre	135	140	28,40 (1,438) -6,07 (1,227)	28,90 (1,554) -5,38 (1,205)	-0,68 [-4,06;2,69], p=0,69 -0,05 [-0,28;0,19], p=0,69	
178-CL-090	< 65 Jahre	230	231	29,74 (1,572) -6,52 (0,994)	30,13 (1,555) -6,18 (0,992)	-0,34 [-3,10;2,41], p=0,81 -0,02 [-0,21;0,16], p=0,81	p=0,042
	≥ 65 Jahre	82	80	29,35 (2,735) -6,67 (1,664)	30,67 (2,773) -10,54 (1,686)	3,88 [-0,77;8,52], p=0,10 0,26 [-0,05;0,57], p=0,11	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,347, df=1, p=0,556							

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Lebensqualität: King's Health Questionnaire – Domain 10 (Symptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Studie	**Subgruppe**	**Anzahl der Patienten in der Analyse (QOL Population)**		**Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline*** **[jeweils: MW (SE)]**		**Differenz** der mittleren adj. Änderungen Hedges' g** **[jeweils: Schätzer [95%-KI], p-Wert]**	**Interaktionstest** **[p-Wert]**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-048	< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
	≥ 65 Jahre	-	-	-	-	-	
178-CL-090	< 65 Jahre	231	231	32,09 (0,976) -10,67 (0,867)	31,70 (0,982) -9,87 (0,866)	-0,80 [-3,20;1,60], p=0,51 -0,06 [-0,24;0,12], p=0,51	p=0,39
	≥ 65 Jahre	82	80	30,65 (1,708) -6,82 (1,453)	31,62 (1,527) -9,29 (1,472)	2,47 [-1,59;6,53], p=0,23 0,19 [-0,12;0,50], p=0,24	

Abkürzungen: QOL = Quality of Life Set, MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, adj. = adjustiert, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)
* adjustierter Schätzer für die Werte zu Studienbeginn
** Mirabegron minus Tolterodin

Subgruppen: Alter

Auf Ebene der Einzelstudien liegt in der Studie 178-CL-048 für die folgenden Domains jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für das Alter vor: *Domain 2* (Bedeutung der Inkontinenz), *Domain 3* (Einschränkung im Alltag) und *Domain 7* (Gefühlszustand). Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist gegeben für: *Domain 4* (körperliche Einschränkung), *Domain 5* (soziale Einschränkung) und *Domain 9* (Schweregrad/Peinlichkeit). Die Effekte in den einzelnen Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

In der Studie 178-CL-090 liegt für *Domain 2* (Bedeutung der Inkontinenz) ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, für *Domain 9* (Schweregrad/Peinlichkeit) ein Beleg. Die beobachteten Unterschiede in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Studienübergreifend liegt für *Domain 7* (Gefühlszustand) ein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,166). In der Meta-Analyse ergibt sich in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin.

4.3.1.3.31 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-149: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	5 (27,8)	9 (56,3)	0,30 [0,07-1,25] 0,098	0,133
	weiblich	151	69	69 (45,7)	32 (46,4)	0,97 [0,55-1,72] 0,925	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	52 (38,2)	65 (48,5)	0,66 [0,40-1,07] 0,089	0,211
	weiblich	357	361	159 (44,5)	166 (46,0)	2,16 [0,59-7,96] 0,247	
178-CL-048	männlich	59	64	42 (71,2)	42 (65,6)	1,29 [0,60-2,78] 0,508	0,062
	weiblich	320	314	239 (74,7)	263 (83,8)	0,57 [0,39-0,85] 0,005	
178-CL-090	männlich	120	130	35 (29,2)	39 (30,0)	0,96 [0,56-1,65] 0,885	0,347
	weiblich	249	242	72 (28,9)	89 (36,8)	0,70 [0,48-1,02] 0,064	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,039, df=1, p=0,844							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In den beiden Studien 178-CL-044 und -048 liegt auf Studienebene jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. In der Subgruppe der Frauen ist in Studie 178-CL-048 ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,005) zugunsten von Mirabegron zu erkennen. Bei den Männern bzw. in beiden Subgruppen der Studie 178-CL-044 ist keine statistische Signifikanz zu sehen.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,844), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	51 (41,8)	31 (50,8)	0,70 [0,37-1,29] 0,248	0,270
	≥ 65 Jahre	47	24	23 (48,9)	10 (41,7)	1,34 [0,50-3,62] 0,562	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	141 (44,8)	136 (44,9)	1,00 [0,72-1,37] 0,976	0,125
	≥ 65 Jahre	178	192	70 (39,3)	95 (49,5)	0,66 [0,44-1,00] 0,0501	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	174 (74,4)	180 (78,3)	0,81 [0,52-1,24] 0,324	0,230
	≥ 65 Jahre	145	148	107 (73,8)	125 (84,5)	0,52 [0,29-0,92] 0,026	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	76 (27,7)	90 (32,4)	0,80 [0,56-1,15] 0,235	0,744
	≥ 65 Jahre	95	94	31 (32,6)	38 (40,4)	0,71 [0,39-1,29] 0,267	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=1,981, df=1, p=0,159							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-046 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Der studienübergreifende Interaktionstest liefert einen Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,159).

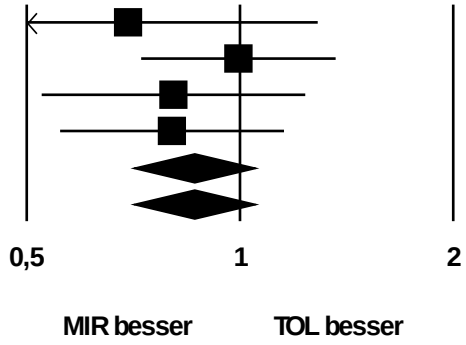
Die Meta-Analyse zeigt im Modell mit zufälligen Effekten in der Subgruppe der < 65 Jährigen bei einem Trend zu einer geringeren Anzahl unerwünschter Ereignisse unter Mirabegron keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin. In der Subgrupppe der ≥ 65 Jährigen werden statistisch signifikant weniger unerwünschte Ereignisse unter Mirabegron berichtet (p=0,006).

Tabelle 4-151: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Alter < 65 Jahre	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	0,86 [0,71-1,05]; 0,137
Modell mit zufälligen Effekten	0,86 [0,71-1,05]; 0,137
Alter ≥ 65 Jahre	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	0,67 [0,51-0,89]; 0,006
Modell mit zufälligen Effekten	0,67 [0,51-0,89]; 0,006

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	< 65 Jahre	0,695	0,375	1,289	0,248
178-CL-046	< 65 Jahre	0,995	0,725	1,366	0,976
178-CL-048	< 65 Jahre	0,806	0,524	1,237	0,324
178-CL-090	< 65 Jahre	0,802	0,557	1,155	0,235
Fixed		0,860	0,706	1,049	0,137
Random		0,860	0,706	1,049	0,137



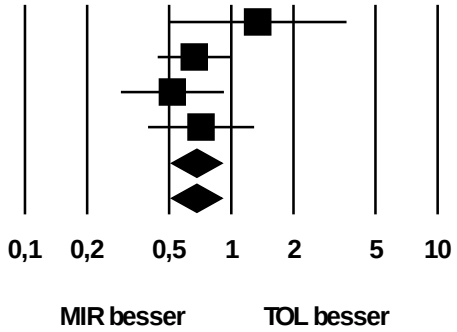
Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	< 65 Jahre	0,823	0,595	1,137	0,237
178-CL-046	< 65 Jahre	0,997	0,837	1,188	0,976
178-CL-048	< 65 Jahre	0,950	0,858	1,052	0,323
178-CL-090	< 65 Jahre	0,857	0,663	1,106	0,236
Fixed		0,942	0,869	1,021	0,143
Random		0,942	0,869	1,021	0,143

Heterogenität: I Quadrat = 0%

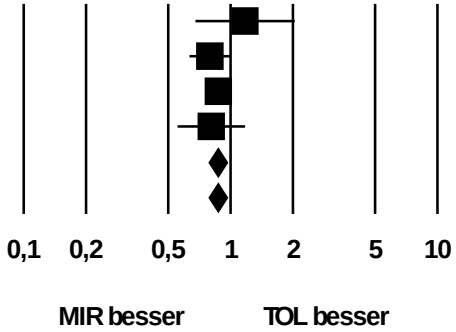
Abbildung 28: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: Alter < 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	>= 65 Jahre	1,342	0,497	3,621	0,562
178-CL-046	>= 65 Jahre	0,662	0,438	1,000	0,050
178-CL-048	>= 65 Jahre	0,518	0,291	0,924	0,026
178-CL-090	>= 65 Jahre	0,714	0,394	1,294	0,267
Fixed		0,672	0,508	0,890	0,006
Random		0,672	0,508	0,890	0,006



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	>= 65 Jahre	1,174	0,673	2,048	0,571
178-CL-046	>= 65 Jahre	0,795	0,630	1,002	0,052
178-CL-048	>= 65 Jahre	0,874	0,776	0,984	0,026
178-CL-090	>= 65 Jahre	0,807	0,553	1,179	0,268
Fixed		0,862	0,780	0,953	0,004
Random		0,862	0,780	0,953	0,004



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 29: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	50 (46,3)	22 (41,5)	1,21 [0,63-2,36] 0,566
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	130 (44,4)	138 (46,0)	0,94 [0,68-1,29] 0,690
178-CL-048	266	240	197 (74,1)	190 (79,2)	0,75 [0,50-1,14] 0,177
178-CL-090	140	145	45 (32,1)	51 (35,2)	0,87 [0,53-1,43] 0,589

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.32 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	weiblich	151	69	1 (0,7)	1 (1,4)	0,45 [0,03-7,36] 0,578	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	8 (5,9)	2 (1,5)	4,13 [0,86-19,80] 0,077	0,058
	weiblich	357	361	6 (1,7)	9 (2,5)	0,67 [0,24-1,90] 0,450	
178-CL-048	männlich	59	64	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	weiblich	320	314	3 (0,9)	4 (1,3)	0,73 [0,16-3,30] 0,686	
178-CL-090	männlich	120	130	2 (1,7)	1 (0,8)	2,19 [0,20-24,42] 0,525	0,354
	weiblich	249	242	3 (1,2)	5 (2,1)	0,58 [0,14-2,45] 0,456	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=4,796, df=1, p=0,029							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-046 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Der studienübergreifende Interaktionstest liefert einen Beleg für Effektmodifikation (p=0,029).

Die Meta-Analyse zeigt im Modell mit zufälligen Effekten sowohl in der Subgruppe der < 65 Jährigen als auch in der Subgruppe der ≥ 65 Jährigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin. Insgesamt treten sehr wenige

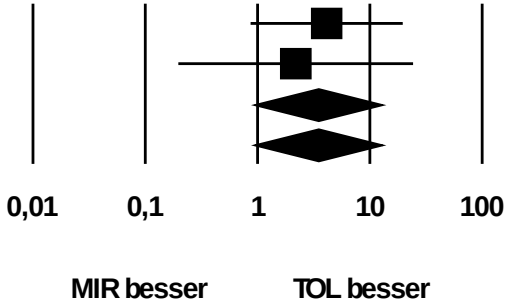
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Mirabegron (und unter Tolterodin) auf, so dass in der kleineren Subgruppe der Männer für zwei Studien keine Auswertung möglich ist, da dafür gar kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in beiden Behandlungsgruppen berichtet wurde.

Tabelle 4-154: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	3,42 [0,92-12,73]; 0,067
Modell mit zufälligen Effekten	3,42 [0,92-12,73]; 0,067
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,64 [0,32-1,31]; 0,223
Modell mit zufälligen Effekten	0,64 [0,32-1,31]; 0,223

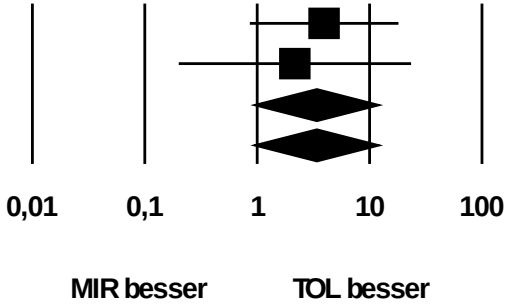
Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-046	männlich	4,125	0,860	19,797	0,077
178-CL-090	männlich	2,186	0,196	24,427	0,525
Fixed		3,416	0,917	12,727	0,067
Random		3,416	0,917	12,727	0,067



Heterogenität: I Quadrat = 0%

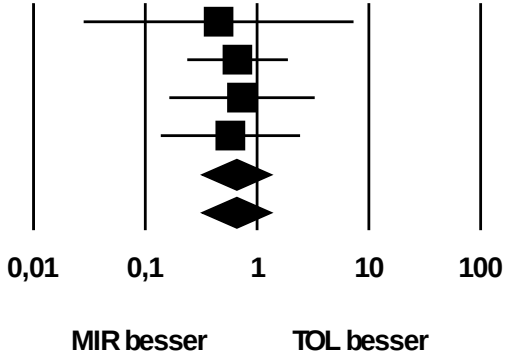
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-046	männlich	3,941	0,853	18,219	0,079
178-CL-090	männlich	2,167	0,199	23,589	0,526
Fixed		3,311	0,912	12,013	0,069
Random		3,311	0,912	12,013	0,069



Heterogenität: I Quadrat = 0%

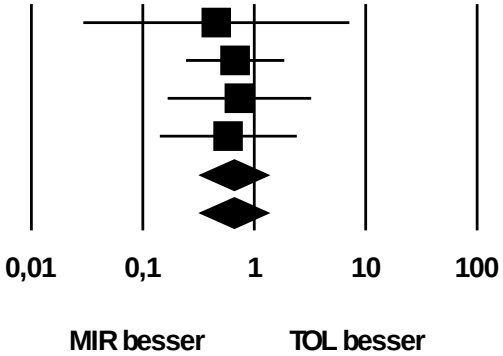
Abbildung 30: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: männliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	weiblich	0,453	0,028	7,356	0,578
178-CL-046	weiblich	0,669	0,235	1,898	0,450
178-CL-048	weiblich	0,733	0,163	3,304	0,686
178-CL-090	weiblich	0,578	0,137	2,446	0,456
Fixed		0,642	0,315	1,310	0,223
Random		0,642	0,315	1,310	0,223



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	weiblich	0,457	0,029	7,199	0,578
178-CL-046	weiblich	0,674	0,242	1,874	0,450
178-CL-048	weiblich	0,736	0,166	3,262	0,686
178-CL-090	weiblich	0,583	0,141	2,413	0,457
Fixed		0,647	0,321	1,304	0,224
Random		0,647	0,321	1,304	0,224



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 31: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppe: weibliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	1 (0,8)	1 (1,6)	0,50 [0,03-8,07] 0,622	n.d.
	≥ 65 Jahre	47	24	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	10 (3,2)	3 (1,0)	3,28 [0,89-12,03] 0,073	0,045
	≥ 65 Jahre	178	192	4 (2,2)	8 (4,2)	0,53 [0,16-1,79] 0,305	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	2 (0,9)	0 (0,0)	4,96 [0,24-103,82] 0,302	0,119
	≥ 65 Jahre	145	148	1 (0,7)	4 (2,7)	0,25 [0,03-2,26] 0,218	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	3 (1,1)	5 (1,8)	0,60 [0,14-2,55] 0,494	0,405
	≥ 65 Jahre	95	94	2 (2,1)	1 (1,1)	2,00 [0,18-22,44] 0,574	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=1,620, df=1, p=0,203							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-046 liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor, in der Studie 178-CL-048 ein Hinweis. In den jeweiligen Subgruppen sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirabegron und Tolterodin zu erkennen.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,203), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	1 (0,9)	0 (0,0)	1,49 [0,06-37,27] 0,807
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	6 (2,0)	7 (2,3)	0,88 [0,29-2,64] 0,812
178-CL-048	266	240	1 (0,4)	1 (0,4)	0,90 [0,06-14,50] 0,942
178-CL-090	140	145	3 (2,1)	0 (0,0)	7,41 [0,38-144,72] 0,187

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.33 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	weiblich	151	69	3 (2,0)	2 (2,9)	0,68 [0,11-4,16] 0,676	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	7 (5,1)	7 (5,2)	0,98 [0,34-2,89] 0,977	0,810
	weiblich	357	361	17 (4,8)	15 (4,2)	1,15 [0,57-2,35] 0,694	
178-CL-048	männlich	59	64	2 (3,4)	0 (0,0)	5,61 [0,26-119,27] 0,269	0,233
	weiblich	320	314	10 (3,1)	12 (3,8)	0,81 [0,35-1,91] 0,632	
178-CL-090	männlich	120	130	4 (3,3)	2 (1,5)	2,21 [0,40-12,27] 0,366	0,171
	weiblich	249	242	5 (2,0)	9 (3,7)	0,53 [0,18-1,61] 0,262	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,890, df=1, p=0,345							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-090 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,345), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	2 (1,6)	2 (3,3)	0,49 [0,07-3,58] 0,483	0,547
	≥ 65 Jahre	47	24	1 (2,1)	0 (0,0)	1,58 [0,06-40,27] 0,782	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	16 (5,1)	8 (2,6)	1,97 [0,83-4,68] 0,123	0,060
	≥ 65 Jahre	178	192	8 (2,2)	14 (4,2)	0,60 [0,24-1,46] 0,260	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	5 (2,1)	2 (0,9)	2,49 [0,48-12,96] 0,279	0,197
	≥ 65 Jahre	145	148	7 (4,8)	10 (6,8)	0,70 [0,26-1,89] 0,482	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	5 (1,8)	9 (3,2)	0,56 [0,18-1,68] 0,298	0,216
	≥ 65 Jahre	95	94	4 (4,2)	2 (2,1)	2,02 [0,36-11,31] 0,574	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,675, df=1, p=0,411							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In den Studien 178-CL-046 und -048 liegt auf Studienebene jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den jeweiligen Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,411), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	2 (1,9)	1 (1,9)	0,98 [0,09-11,07] 0,988
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	8 (2,7)	6 (2,0)	1,38 [0,47-4,01] 0,560
178-CL-048	266	240	6 (2,3)	4 (1,7)	1,36 [0,38-4,88] 0,636
178-CL-090	140	145	2 (1,4)	0 (0,0)	5,25 [0,25-110,39] 0,286

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.34 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Todesfälle“ – RCT

Aufgrund der geringen Zahl der Todesfälle im gesamten Safety Kollektiv wird auf die Darstellung der Ergebnisse für die beiden Subgruppenmerkmale Geschlecht und Alter verzichtet.

Für die Subgruppe der FAS-Inkontinenz Population sind die entsprechenden Zahlen in folgender Tabelle aufgeführt. Es sind keine Todesfälle in der FAS-Inkontinenz Population aller vier relevanten Studien aufgetreten.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-Inkontinenz Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
178-CL-048	266	240	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
178-CL-090	140	145	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

4.3.1.3.35 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mundtrockenheit“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	1 (5,6)	0 (0,0)	2,83 [0,11-74,46] 0,533	0,236
	weiblich	151	69	2 (1,3)	3 (4,3)	0,30 [0,05-1,81] 0,187	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	1 (0,7)	12 (9,0)	0,08 [0,01-0,59] 0,014	0,187
	weiblich	357	361	13 (3,6)	38 (10,5)	0,32 [0,17-0,61] <0,001	
178-CL-048	männlich	59	64	2 (3,4)	7 (10,9)	0,29 [0,06-1,43] 0,128	0,443
	weiblich	320	314	8 (2,5)	48 (15,3)	0,14 [0,07-0,31] <0,001	
178-CL-090	männlich	120	130	4 (3,3)	6 (4,6)	0,71 [0,20-2,59] 0,607	0,712
	weiblich	249	242	14 (5,6)	24 (9,9)	0,54 [0,27-1,07] 0,079	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,140, df=1, p=0,709							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-046 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Sowohl für die Subgruppe der Männer (p=0,014) als auch für die Frauen (p<0,001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirabegron.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,709), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	2 (1,6)	2 (3,3)	0,49 [0,07-3,58] 0,483	0,992
	≥ 65 Jahre	47	24	1 (2,1)	1 (4,2)	0,50 [0,03-8,36] 0,630	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	10 (3,2)	29 (9,6)	0,31 [0,15-0,65] 0,002	0,453
	≥ 65 Jahre	178	192	4 (2,2)	21 (10,9)	0,19 [0,06-0,56] 0,003	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	8 (3,4)	24 (10,4)	0,30 [0,13-0,69] 0,005	0,040
	≥ 65 Jahre	145	148	2 (1,4)	31 (20,9)	0,05 [0,01-0,23] <0,001	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	15 (5,5)	19 (6,8)	0,79 [0,39-1,59] 0,507	0,124
	≥ 65 Jahre	95	94	3 (3,2)	11 (11,7)	0,25 [0,07-0,91] 0,036	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=4,518, df=1, p=0,034							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-048 liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Sowohl für die Subgruppe der < 65 Jährigen (p=0,005) als auch für die≥ 65 Jährigen (p<0,001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirabegron.

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist in der Studie 178-CL-090 gegeben. Während für die Subgruppe der≥ 65 Jährigen ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,036) zugunsten von Mirabegron vorliegt, ist bei den < 65 Jährigen keine statistische Signifikanz vorhanden.

Meta-Analyse:

Der studienübergreifende Interaktionstest liefert einen Beleg für Effektmodifikation (p=0,034).

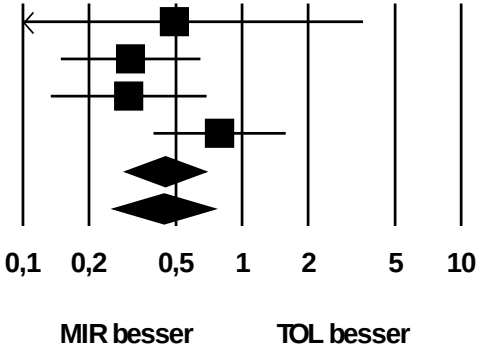
Die Meta-Analyse zeigt im Modell mit zufälligen Effekten bei geringer Heterogenität sowohl in der Subgruppe der < 65 Jährigen (p=0,002) als auch in der Subgruppe der ≥ 65 Jährigen (p<0,001) einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin. Dadurch sind die Effekte zugunsten von Mirabegron bezüglich der Mundtrockenheit hinsichtlich des Alters als gleichgerichtet zu betrachten und mithin ist in der Gesamtschau damit der Zusatznutzen für Mirabegron bezüglich reduzierten Auftretens von Mundtrockenheit als für die Gesamtpopulation interpretierbar. Diese Interpretation steht damit im Einklang mit der unstratifizierten Meta-Analyse.

Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Alter: < 65 Jahre	
Heterogenität: I^2 = 31,1%	
Modell mit festen Effekten	0,44 [0,29-0,68]; <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,44 [0,26-0,74]; 0,002
Alter: ≥ 65 Jahre	
Heterogenität: I^2 = 10,9%	
Modell mit festen Effekten	0,16 [0,08-0,32]; <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,16 [0,08-0,34]; <0,001

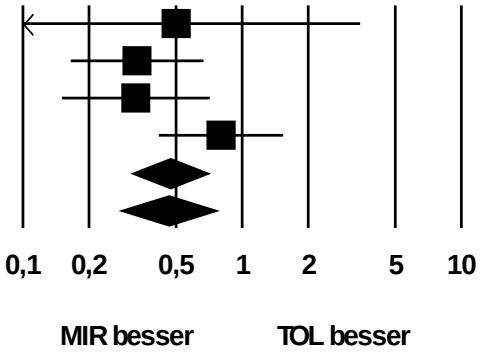
Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	< 65 Jahre	0,492	0,068	3,577	0,483
178-CL-046	< 65 Jahre	0,310	0,148	0,647	0,002
178-CL-048	< 65 Jahre	0,304	0,134	0,691	0,005
178-CL-090	< 65 Jahre	0,789	0,393	1,587	0,507
Fixed		0,443	0,290	0,675	0,000
Random		0,436	0,256	0,743	0,002



Heterogenität: I Quadrat = 31,1%

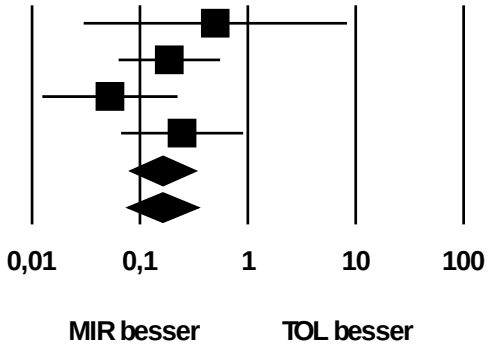
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	< 65 Jahre	0,500	0,072	3,465	0,483
178-CL-046	< 65 Jahre	0,332	0,165	0,669	0,002
178-CL-048	< 65 Jahre	0,328	0,150	0,714	0,005
178-CL-090	< 65 Jahre	0,801	0,416	1,544	0,507
Fixed		0,466	0,313	0,695	0,000
Random		0,459	0,278	0,759	0,002



Heterogenität: I Quadrat = 30,4%

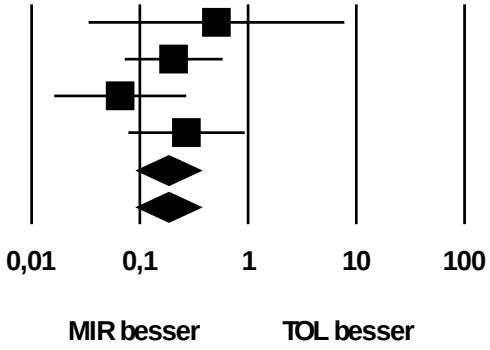
Abbildung 32: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT – Subgruppe: < 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	>= 65 Jahre	0,500	0,030	8,360	0,630
178-CL-046	>= 65 Jahre	0,187	0,063	0,557	0,003
178-CL-048	>= 65 Jahre	0,053	0,012	0,225	0,000
178-CL-090	>= 65 Jahre	0,246	0,066	0,912	0,036
Fixed		0,160	0,079	0,323	0,000
Random		0,160	0,075	0,341	0,000



Heterogenität: I Quadrat = 10,9%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	>= 65 Jahre	0,511	0,033	7,813	0,629
178-CL-046	>= 65 Jahre	0,205	0,072	0,587	0,003
178-CL-048	>= 65 Jahre	0,066	0,016	0,270	0,000
178-CL-090	>= 65 Jahre	0,270	0,078	0,937	0,039
Fixed		0,181	0,092	0,357	0,000
Random		0,181	0,092	0,357	0,000



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 33: Meta-Analyse für „Mundtrockenheit“ aus RCT – Subgruppe: ≥ 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Mit Ausnahme der Studie 178-CL-044 liegen für alle anderen Studien jeweils statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Mirabegron auf Studienebene vor. Dieses Ergebnis ist damit ebenfalls sehr gut im Einklang mit dem auf Basis des FAS bzw. ITT-Kollektivs erzielten Ergebnisses für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Mundtrockenheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	2 (1,9)	2 (3,8)	0,48 [0,07-3,51] 0,471
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	13 (4,4)	35 (11,7)	0,35 [0,18-0,68] 0,002
178-CL-048	266	240	7 (2,6)	38 (15,8)	0,14 [0,06-0,33] <0,001
178-CL-090	140	145	7 (5,0)	17 (11,7)	0,40 [0,16-0,99] 0,047

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.36 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Obstipation“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-165: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	2 (11,1)	1 (6,3)	1,88 [0,15-22,88] 0,622	0,678
	weiblich	151	69	4 (2,6)	0 (0,0)	4,24 [0,23-79,87] 0,335	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	5 (3,7)	5 (3,7)	0,98 [0,28-3,48] 0,981	0,616
	weiblich	357	361	3 (0,8)	5 (1,4)	0,60 [0,14-2,54] 0,491	
178-CL-048	männlich	59	64	1 (1,7)	1 (1,6)	1,09 [0,07-17,75] 0,954	0,900
	weiblich	320	314	12 (3,8)	13 (4,1)	0,90 [0,41-2,01] 0,801	
178-CL-090	männlich	120	130	1 (0,8)	3 (2,3)	0,36 [0,04-3,47] 0,374	0,368
	weiblich	249	242	7 (2,8)	6 (2,5)	1,14 [0,38-3,44] 0,819	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,001, df=1, p=0,938							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In keiner der vier Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,938), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	4 (3,3)	0 (0,0)	4,67 [0,25-88,17] 0,304	0,436
	≥ 65 Jahre	47	24	2 (4,3)	1 (4,2)	1,02 [0,09-11,88] 0,986	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	6 (1,9)	4 (1,3)	1,45 [0,41-5,19] 0,567	0,177
	≥ 65 Jahre	178	192	2 (1,1)	6 (3,1)	0,35 [0,07-1,77] 0,205	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	8 (3,4)	6 (2,6)	1,32 [0,45-3,87] 0,611	0,349
	≥ 65 Jahre	145	148	5 (3,4)	8 (5,4)	0,62 [0,20-1,96] 0,420	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	5 (1,8)	7 (2,5)	0,72 [0,23-2,30] 0,578	0,503
	≥ 65 Jahre	95	94	3 (3,2)	2 (2,1)	1,50 [0,24-9,19] 0,661	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=1,170, df=1, p=0,279							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-046 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,279), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	4 (3,7)	0 (0,0)	4,61 [0,24-87,18] 0,309
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	0 (0,0)	3 (1,0)	0,15 [0,01-2,82] 0,202
178-CL-048	266	240	9 (3,4)	9 (3,8)	0,90 [0,35-2,30] 0,824
178-CL-090	140	145	2 (1,4)	5 (3,4)	0,41 [0,08-2,13] 0,286

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.37 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kopfschmerz“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	0 (0,0)	1 (6,3)	0,28 [0,01-7,36] 0,445	0,188
	weiblich	151	69	8 (5,3)	1 (1,4)	3,80 [0,47-31,03] 0,212	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	5 (3,7)	3 (2,2)	1,67 [0,39-7,12] 0,490	0,493
	weiblich	357	361	14 (3,9)	15 (4,2)	0,94 [0,45-1,98] 0,874	
178-CL-048	männlich	59	64	1 (1,7)	1 (1,6)	1,09 [0,07-17,75] 0,954	0,946
	weiblich	320	314	9 (2,8)	9 (2,9)	0,98 [0,38-2,50] 0,968	
178-CL-090	männlich	120	130	3 (2,5)	0 (0,0)	7,77 [0,40-152,09] 0,176	0,431
	weiblich	249	242	4 (1,6)	2 (0,8)	1,96 [0,36-10,80] 0,440	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,288, df=1, p=0,592							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-044 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,592), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	6 (4,9)	0 (0,0)	6,86 [0,38-123,85] 0,192	0,143
	≥ 65 Jahre	47	24	2 (4,3)	2 (8,3)	0,49 [0,06-3,70] 0,489	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	12 (3,8)	9 (3,0)	1,29 [0,54-3,12] 0,566	0,518
	≥ 65 Jahre	178	192	7 (3,9)	9 (4,7)	0,83 [0,30-2,28] 0,722	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	7 (3,0)	9 (3,9)	0,76 [0,28-2,07] 0,588	0,266
	≥ 65 Jahre	145	148	3 (2,1)	1 (0,7)	3,11 [0,32-30,20] 0,329	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	7 (2,6)	1 (0,4)	7,26 [0,89-59,42] 0,065	0,176
	≥ 65 Jahre	95	94	0 (0,0)	1 (1,1)	0,33 [0,01-8,11] 0,495	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,982, df=1, p=0,322							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In den Studien 178-CL-044 und -090 liegt auf Studienebene jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den jeweiligen Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,322), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	6 (5,6)	1 (1,9)	3,06 [0,36-26,06] 0,307
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	10 (3,4)	11 (3,7)	0,93 [0,39-2,22] 0,867
178-CL-048	266	240	3 (1,1)	7 (2,9)	0,38 [0,10-1,49] 0,164
178-CL-090	140	145	2 (1,4)	1 (0,7)	2,09 [0,19-23,28] 0,550

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.38 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Harnwegsinfekt/Zystitis“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	0 (0,0)	1 (6,3)	0,28 [0,01-7,36] 0,445	0,625
	weiblich	151	69	6 (4,0)	4 (5,8)	0,67 [0,18-2,46] 0,549	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	2 (1,5)	0 (0,0)	5,00 [0,24-105,13] 0,300	0,229
	weiblich	357	361	14 (3,9)	19 (5,3)	0,73 [0,36-1,49] 0,392	
178-CL-048	männlich	59	64	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	weiblich	320	314	15 (4,7)	18 (5,7)	0,81 [0,40-1,63] 0,554	
178-CL-090	männlich	120	130	1 (0,8)	0 (0,0)	3,28 [0,13-81,20] 0,469	0,177
	weiblich	249	242	6 (2,4)	17 (7,0)	0,33 [0,13-0,84] 0,021	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=1,109, df=1, p=0,292							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-090 liegt auf Studienebene ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Während für die Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,021) zugunsten von Mirabegron vorliegt, ist bei den Männern keine statistische Signifikanz zu sehen.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,292), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	6 (4,9)	5 (8,2)	0,58 [0,17-1,98] 0,384	n.d.
	≥ 65 Jahre	47	24	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	12 (3,8)	11 (3,6)	1,05 [0,46-2,42] 0,906	0,361
	≥ 65 Jahre	178	192	4 (2,2)	8 (4,2)	0,53 [0,16-1,79] 0,305	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	10 (4,3)	9 (3,9)	1,10 [0,44-2,75] 0,845	0,352
	≥ 65 Jahre	145	148	5 (3,4)	9 (6,1)	0,55 [0,18-1,69] 0,297	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	4 (1,5)	13 (4,7)	0,30 [0,10-0,94] 0,038	0,360
	≥ 65 Jahre	95	94	3 (3,2)	4 (4,3)	0,73 [0,16-3,37] 0,691	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,262, df=1, p=0,608							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In keiner der vier Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,608), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Harnwegsinfekt/Zystitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	6 (5,6)	3 (5,7)	0,98 [0,24-4,08] 0,978
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	13 (4,4)	16 (5,3)	0,82 [0,39-1,75] 0,613
178-CL-048	266	240	12 (4,5)	10 (4,2)	1,09 [0,46-2,56] 0,849
178-CL-090	140	145	3 (2,1)	7 (4,8)	0,43 [0,11-1,70] 0,230

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.39 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Harnverhalt“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	weiblich	151	69	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	1 (0,7)	3 (2,2)	0,32 [0,03-3,15] 0,331	n.d.
	weiblich	357	361	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	
178-CL-048	männlich	59	64	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	weiblich	320	314	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	
178-CL-090	männlich	120	130	1 (0,8)	0 (0,0)	3,28 [0,13-81,20] 0,469	n.d.
	weiblich	249	242	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

Insgesamt wurden lediglich vereinzelt Harnverhalte als unerwünschte Ereignisse in den Studien berichtet. Es sind keine Auffälligkeiten bzgl. der Subgruppen zu erkennen.

Meta-Analyse:

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wurde keine Meta-Analyse durchgeführt

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	≥ 65 Jahre	47	24	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	1 (0,3)	1 (0,3)	0,96 [0,06-15,45] 0,978	0,474
	≥ 65 Jahre	178	192	0 (0,0)	2 (1,0)	0,21 [0,01-4,48] 0,320	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	≥ 65 Jahre	145	148	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	≥ 65 Jahre	95	94	1 (1,1)	0 (0,0)	2,97 [0,12-71,96] 0,504	

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

Insgesamt wurden lediglich vereinzelt Harnverhalte als unerwünschte Ereignisse in den Studien berichtet. Es sind keine Auffälligkeiten bzgl. der Subgruppen zu erkennen.

Meta-Analyse:

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse und keines Hinweises auf Effektmodifikation wurde keine Meta-Analyse durchgeführt

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Harnverhalt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	1 (0,3)	0 (0,0)	3,07 [0,13-75,09] 0,491
178-CL-048	266	240	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
178-CL-090	140	145	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.40 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hypertonie“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.	n.d.
	weiblich	151	69	8 (5,3)	1 (1,4)	3,80 [0,47-31,03] 0,212	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	14 (10,3)	21 (15,7)	0,62 [0,30-1,27] 0,191	0,434
	weiblich	357	361	24 (6,7)	27 (7,5)	0,89 [0,50-1,58] 0,693	
178-CL-048	männlich	59	64	0 (0,0)	2 (3,1)	0,21 [0,01-4,47] 0,317	0,210
	weiblich	320	314	7 (2,2)	4 (1,3)	1,73 [0,50-5,98] 0,384	
178-CL-090	männlich	120	130	0 (0,0)	2 (1,5)	0,21 [0,01-4,49] 0,320	0,413
	weiblich	249	242	2 (0,8)	2 (0,8)	0,97 [0,14-6,95] 0,977	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=2,378, df=1, p=0,123							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In keiner der Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Der studienübergreifende Interaktionstest liefert einen Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,123).

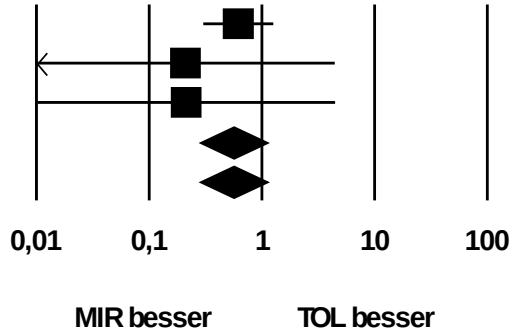
Die Meta-Analyse zeigt im Modell mit zufälligen Effekten weder in der Subgruppe der Männer (p=0,092) noch in der Subgruppe der Frauen (p=0,773) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin.

Tabelle 4-178: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	0,55 [0,28-1,10]; 0,092
Modell mit zufälligen Effekten	0,55 [0,28-1,10]; 0,092
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	1,07 [0,66-1,75]; 0,773
Modell mit zufälligen Effekten	1,07 [0,66-1,75]; 0,773

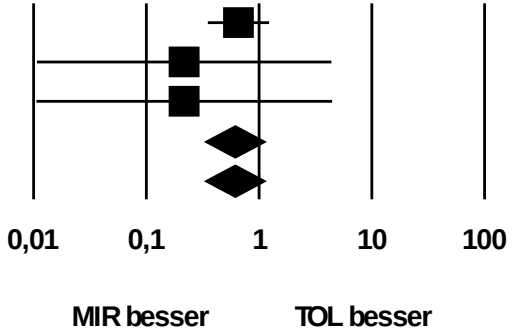
Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-046	männlich	0,617	0,300	1,272	0,191
178-CL-048	männlich	0,210	0,010	4,467	0,317
178-CL-090	männlich	0,213	0,010	4,488	0,320
Fixed		0,554	0,279	1,100	0,092
Random		0,554	0,279	1,100	0,092



Heterogenität: I Quadrat = 0%

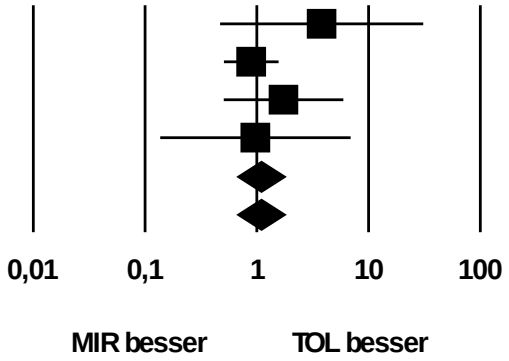
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-046	männlich	0,657	0,349	1,237	0,193
178-CL-048	männlich	0,217	0,011	4,422	0,320
178-CL-090	männlich	0,217	0,011	4,465	0,322
Fixed		0,601	0,327	1,102	0,100
Random		0,601	0,327	1,102	0,100



Heterogenität: I Quadrat = 0%

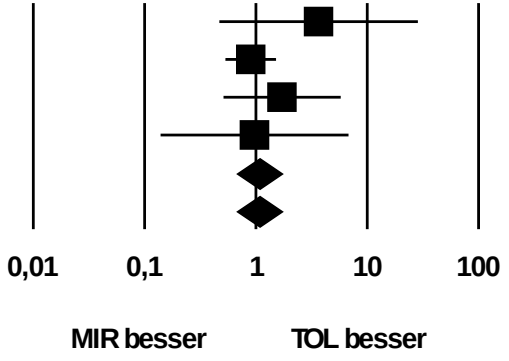
Abbildung 34: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT – Subgruppe: männliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	weiblich	3,804	0,466	31,029	0,212
178-CL-046	weiblich	0,892	0,504	1,577	0,693
178-CL-048	weiblich	1,733	0,502	5,980	0,384
178-CL-090	weiblich	0,972	0,136	6,954	0,977
Fixed		1,074	0,660	1,749	0,773
Random		1,074	0,660	1,749	0,773



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	weiblich	3,656	0,466	28,661	0,217
178-CL-046	weiblich	0,899	0,529	1,527	0,693
178-CL-048	weiblich	1,717	0,508	5,808	0,384
178-CL-090	weiblich	0,972	0,138	6,845	0,977
Fixed		1,062	0,670	1,681	0,799
Random		1,062	0,670	1,681	0,799



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 35: Meta-Analyse für „Hypertonie“ aus RCT – Subgruppe: weibliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	6 (4,9)	1 (1,6)	3,10 [0,37-26,37] 0,300	0,941
	≥ 65 Jahre	47	24	2 (4,3)	0 (0,0)	2,69 [0,12-58,34] 0,528	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	20 (6,3)	21 (6,9)	0,91 [0,48-1,72] 0,772	0,539
	≥ 65 Jahre	178	192	18 (10,1)	27 (14,1)	0,69 [0,36-1,30] 0,247	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	2 (0,9)	4 (1,7)	0,49 [0,09-2,69] 0,409	0,167
	≥ 65 Jahre	145	148	5 (3,4)	2 (1,4)	2,61 [0,50-13,66] 0,257	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	2 (0,7)	1 (0,4)	2,04 [0,18-22,59] 0,562	0,167
	≥ 65 Jahre	95	94	0 (0,0)	3 (3,2)	0,14 [0,01-2,69] 0,190	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,011, df=1, p=0,916							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In den Studien 178-CL-048 und -090 liegt auf Studienebene jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den jeweiligen Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,916), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	7 (6,5)	1 (1,9)	3,60 [0,43-30,08] 0,236
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	25 (8,5)	25 (8,3)	1,03 [0,57-1,83] 0,930
178-CL-048	266	240	4 (1,5)	3 (1,3)	1,21 [0,27-5,44] 0,807
178-CL-090	140	145	1 (0,7)	1 (0,7)	1,04 [0,06-16,72] 0,980

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.41 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiale Arrhythmie“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	0 (0,0)	1 (6,3)	0,28 [0,01-7,36] 0,445	0,273
	weiblich	151	69	9 (6,0)	2 (2,9)	2,12 [0,45-10,10] 0,344	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	4 (2,9)	3 (2,2)	1,32 [0,29-6,03] 0,717	0,319
	weiblich	357	361	7 (2,0)	13 (3,6)	0,54 [0,21-1,36] 0,188	
178-CL-048	männlich	59	64	4 (6,8)	2 (3,1)	2,26 [0,40-12,79] 0,358	0,046
	weiblich	320	314	2 (0,6)	9 (2,9)	0,21 [0,05-0,99] 0,049	
178-CL-090	männlich	120	130	5 (4,2)	3 (2,3)	1,84 [0,43-7,87] 0,411	0,638
	weiblich	249	242	6 (2,4)	5 (2,1)	1,17 [0,35-3,89] 0,797	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=1,488, df=1, p=0,223							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-048 liegt auf Studienebene ein Beleg für Effektmodifikation vor. Während für die Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,049) zugunsten von Mirabegron vorliegt, liegt bei den Männern keine statistische Signifikanz vor.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,223), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	6 (4,9)	3 (4,9)	1,00 [0,24-4,14] 1,000	0,426
	≥ 65 Jahre	47	24	3 (6,4)	0 (0,0)	3,85 [0,19-77,71] 0,379	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	8 (2,5)	8 (2,6)	0,96 [0,36-2,59] 0,937	0,296
	≥ 65 Jahre	178	192	3 (1,7)	8 (4,2)	0,39 [0,10-1,51] 0,174	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	1 (0,4)	2 (0,9)	0,49 [0,04-5,43] 0,561	0,930
	≥ 65 Jahre	145	148	5 (3,4)	9 (6,1)	0,55 [0,18-1,69] 0,297	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	8 (2,9)	4 (1,4)	2,06 [0,61-6,92] 0,242	0,299
	≥ 65 Jahre	95	94	3 (3,2)	4 (4,3)	0,73 [0,16-3,37] 0,691	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=1,726, df=1, p=0,189							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In keiner der vier Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Der studienübergreifende Interaktionstest liefert einen Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,189).

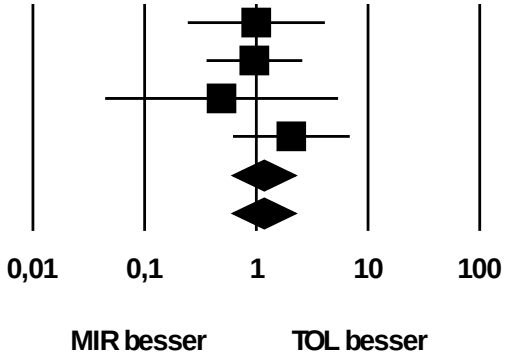
Die Meta-Analyse zeigt im Modell mit zufälligen Effekten weder in der Subgruppe < 65 Jährigen (p=0,676) noch in der Subgruppe der ≥ 65 Jährigen (p=0,165) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin.

Tabelle 4-183: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]; p-Wert**
Alter: < 65 Jahre	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	1,15 [0,60-2,20]; 0,676
Modell mit zufälligen Effekten	1,15 [0,60-2,20]; 0,676
Alter: ≥ 65 Jahre	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	0,60 [0,29-1,24]; 0,165
Modell mit zufälligen Effekten	0,60 [0,29-1,24]; 0,165

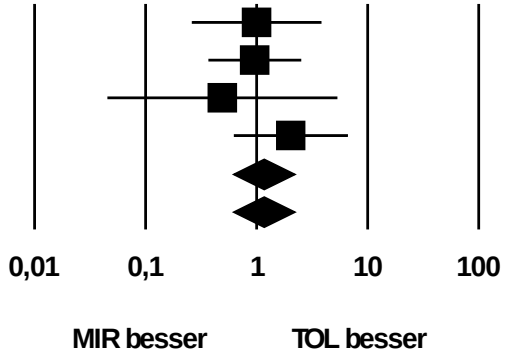
Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	< 65 Jahre	1,000	0,241	4,142	1,000
178-CL-046	< 65 Jahre	0,961	0,356	2,594	0,937
178-CL-048	< 65 Jahre	0,489	0,044	5,433	0,561
178-CL-090	< 65 Jahre	2,060	0,613	6,923	0,242
Fixed		1,149	0,600	2,202	0,676
Random		1,149	0,600	2,202	0,676



Heterogenität: I Quadrat = 0%

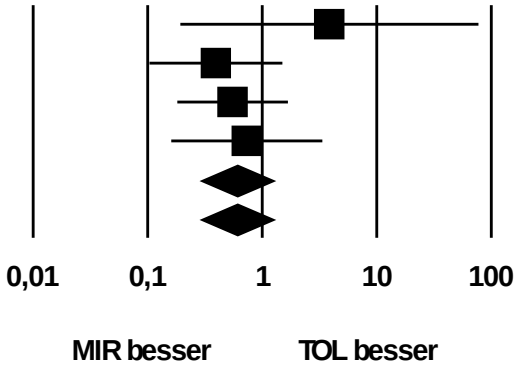
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	< 65 Jahre	1,000	0,259	3,863	1,000
178-CL-046	< 65 Jahre	0,962	0,366	2,530	0,937
178-CL-048	< 65 Jahre	0,491	0,045	5,383	0,561
178-CL-090	< 65 Jahre	2,029	0,618	6,661	0,243
Fixed		1,144	0,608	2,153	0,678
Random		1,144	0,608	2,153	0,678



Heterogenität: I Quadrat = 0%

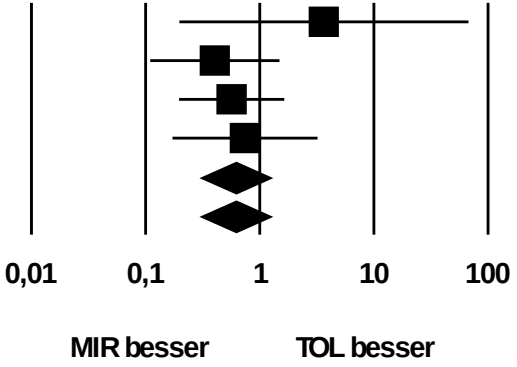
Abbildung 36: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT – Subgruppe: < 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	>= 65 Jahre	3,854	0,191	77,713	0,379
178-CL-046	>= 65 Jahre	0,394	0,103	1,510	0,174
178-CL-048	>= 65 Jahre	0,552	0,180	1,687	0,297
178-CL-090	>= 65 Jahre	0,734	0,160	3,371	0,691
Fixed		0,598	0,289	1,236	0,165
Random		0,598	0,289	1,236	0,165



Heterogenität: I Quadrat = 0%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	>= 65 Jahre	3,646	0,196	67,835	0,386
178-CL-046	>= 65 Jahre	0,404	0,109	1,501	0,176
178-CL-048	>= 65 Jahre	0,567	0,195	1,651	0,298
178-CL-090	>= 65 Jahre	0,742	0,171	3,226	0,691
Fixed		0,609	0,302	1,227	0,166
Random		0,609	0,302	1,227	0,166



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 37: Meta-Analyse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT – Subgruppe: ≥ 65 Jahre; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Kardiale Arrhythmie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	6 (5,6)	1 (1,9)	3,06 [0,36-26,06] 0,307
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	6 (2,0)	10 (3,3)	0,61 [0,22-1,69] 0,339
178-CL-048	266	240	3 (1,1)	6 (2,5)	0,44 [0,11-1,80] 0,256
178-CL-090	140	145	2 (1,4)	5 (3,4)	0,41 [0,08-2,13] 0,286

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.42 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwindel“ – RCT

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Geschlecht

Subgruppen: Geschlecht							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	männlich	18	16	1 (5,6)	0 (0,0)	2,83 [0,11-74,46] 0,533	0,784
	weiblich	151	69	5 (3,3)	0 (0,0)	5,22 [0,28-95,71] 0,266	
178-CL-046 (SCORPIO)	männlich	136	134	3 (2,2)	2 (1,5)	1,49 [0,24-9,05] 0,666	0,350
	weiblich	357	361	3 (0,8)	6 (1,7)	0,50 [0,12-2,02] 0,332	
178-CL-048	männlich	59	64	1 (1,7)	0 (0,0)	3,31 [0,13-82,79] 0,467	0,528
	weiblich	320	314	2 (0,6)	2 (0,6)	0,98 [0,14-7,01] 0,985	
178-CL-090	männlich	120	130	3 (2,5)	0 (0,0)	7,77 [0,40-152,09] 0,176	0,042
	weiblich	249	242	2 (0,8)	8 (3,3)	0,24 [0,05-1,13] 0,070	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=3,046, df=1, p=0,081							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In der Studie 178-CL-090 liegt auf Studienebene ein Beleg für Effektmodifikation vor. Keiner der beobachteten Unterschiede in den Subgruppen ist statistisch signifikant.

Meta-Analyse:

Der studienübergreifende Interaktionstest liefert einen Hinweis auf Effektmodifikation (p=0,081).

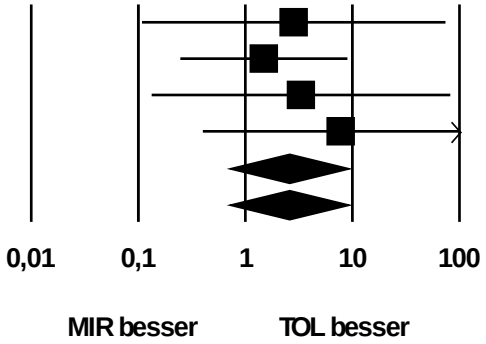
Die Meta-Analyse zeigt bei maximal geringer Heterogenität im Modell mit zufälligen Effekten weder in der Subgruppe der Männer (p=0,155) noch in der Subgruppe der Frauen (p=0,310) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirabegron und Tolterodin.

Tabelle 4-186: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio MIR vs. TOL **[95%-KI]** **p-Wert**
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: I^2 = 0%	
Modell mit festen Effekten	2,53 [0,70-9,11]; 0,155
Modell mit zufälligen Effekten	2,53 [0,70-9,11]; 0,155
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: I^2 = 20,4%	
Modell mit festen Effekten	0,56 [0,23-1,34]; 0,194
Modell mit zufälligen Effekten	0,59 [0,22-1,63]; 0,310

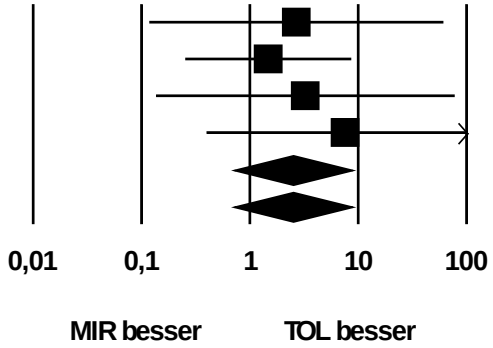
Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	männlich	2,829	0,107	74,461	0,533
178-CL-046	männlich	1,489	0,245	9,054	0,666
178-CL-048	männlich	3,308	0,132	82,794	0,467
178-CL-090	männlich	7,774	0,397	152,094	0,176
Fixed		2,532	0,704	9,112	0,155
Random		2,532	0,704	9,112	0,155



Heterogenität: I Quadrat = 0%

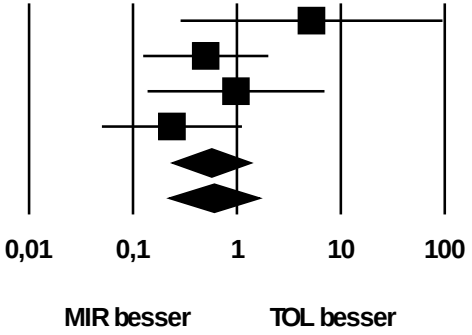
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	männlich	2,684	0,117	61,584	0,537
178-CL-046	männlich	1,478	0,251	8,705	0,666
178-CL-048	männlich	3,250	0,135	78,255	0,468
178-CL-090	männlich	7,579	0,396	145,210	0,179
Fixed		2,473	0,704	8,689	0,158
Random		2,473	0,704	8,689	0,158



Heterogenität: I Quadrat = 0%

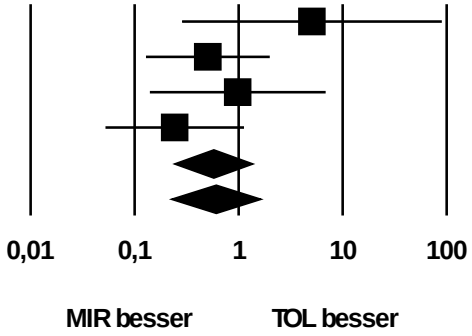
Abbildung 38: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT – Subgruppe: männliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	weiblich	5,218	0,285	95,707	0,266
178-CL-046	weiblich	0,501	0,124	2,021	0,332
178-CL-048	weiblich	0,981	0,137	7,009	0,985
178-CL-090	weiblich	0,237	0,050	1,127	0,070
Fixed		0,559	0,233	1,343	0,194
Random		0,593	0,216	1,626	0,310



Heterogenität: I Quadrat = 20,4%

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
178-CL-044	weiblich	5,066	0,284	90,350	0,270
178-CL-046	weiblich	0,506	0,127	2,006	0,332
178-CL-048	weiblich	0,981	0,139	6,923	0,985
178-CL-090	weiblich	0,243	0,052	1,133	0,072
Fixed		0,563	0,236	1,338	0,193
Random		0,594	0,221	1,598	0,303



Heterogenität: I Quadrat = 19,2%

Abbildung 39: Meta-Analyse für „Schwindel“ aus RCT – Subgruppe: weibliche Patienten; Mirabegron (MIR) versus Tolterodin (TOL); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-187: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen: Alter

Subgruppen: Alter							
12 Wochen Ergebnisse							
Studie		**Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**	**Interaktions-Test p-Wert**
		MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL	
178-CL-044 (DRAGON)	< 65 Jahre	122	61	3 (2,5)	0 (0,0)	3,60 [0,18-70,86] 0,399	0,975
	≥ 65 Jahre	47	24	3 (6,4)	0 (0,0)	3,85 [0,19-77,71] 0,379	
178-CL-046 (SCORPIO)	< 65 Jahre	315	303	3 (1,0)	5 (1,7)	0,57 [0,14-2,42] 0,449	0,566
	≥ 65 Jahre	178	192	3 (1,7)	3 (1,6)	1,08 [0,22-5,42] 0,926	
178-CL-048	< 65 Jahre	234	230	3 (1,3)	1 (0,4)	2,97 [0,31-28,80] 0,347	0,278
	≥ 65 Jahre	145	148	0 (0,0)	1 (0,7)	0,34 [0,01-8,36] 0,508	
178-CL-090	< 65 Jahre	274	278	2 (0,7)	6 (2,2)	0,33 [0,07-1,67] 0,181	0,224
	≥ 65 Jahre	95	94	3 (3,2)	2 (2,1)	1,50 [0,24-9,19] 0,661	
Studienübergreifender Interaktionstest: Q=0,345, df=1, p=0,554							

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall, df = Freiheitsgrade (degrees of freedom)

In keiner der vier Studien liegt auf Studienebene mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse:

Da studienübergreifend nicht mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p=0,554), wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die FAS-Inkontinenz Population dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Studienebene vor.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: FAS-Inkontinenz Population (bzw. ITT-Inkontinenz Population für Studie 178-CL-090)

FAS-I bzw. ITT-I Population					
12 Wochen Ergebnisse					
Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**Odds Ratio [95%-KI] p-Wert**
	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR 50mg	TOL 4mg	MIR vs. TOL
178-CL-044 (DRAGON)	108	53	4 (3,7)	0 (0,0)	4,61 [0,24-87,18] 0,309
178-CL-046 (SCORPIO)	293	300	3 (1,0)	5 (1,7)	0,61 [0,14-2,58] 0,502
178-CL-048	266	240	2 (0,8)	1 (0,4)	1,81 [0,16-20,10] 0,807
178-CL-090	140	145	2 (1,4)	4 (2,8)	0,51 [0,09-2,83] 0,442

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, KI = Konfidenzintervall

4.3.1.3.43 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In den nachfolgenden Tabelle 4-189 bis Tabelle 4-191 sind die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der vier primär in die Zusatznutzendarstellung eingehenden randomisierten kontrollierten Studien zusammenfassend dargestellt (178-CL-044, -046, -048 und -090). Diese vier Studien hatten sehr gut vergleichbare Patientenpopulationen eingeschlossen und umfassten durchgängig eine 12-wöchige randomisierte und doppelblinde Behandlungsperiode, wobei mindestens Mirabegron entsprechend seines bestimmungsgemäßen Gebrauchs (50 mg), Tolterodin und Placebo randomisiert wurden.

Diese vier Studien haben alle auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und sind damit von höchstem Evidenzgrad und ihre auch meta-analytische Zusammenfassung ist u.a. von daher gerechtfertigt. Lediglich bei den beiden Endpunkten zur Lebensqualität PPBC (Studien 178-CL-046 und -049) und dem *King's Health Questionnaire* (in der Studie 178-CL-090) liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor, dies aber lediglich wegen nicht sehr guter Einhaltung des Intention-to-Treat-Prinzips für die ausgewiesenen Endpunkte.

Eine weitere Studie (178-CL-049) mit maximal 52 wöchiger Behandlungsdauer besitzt bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, da die Rekrutierung von über 80% der Studienpatienten einer speziellen Selektion unterlag, die ein hohes Potential zur Verzerrung aller patientenrelevanten Endpunkte in sich birgt. Die Ergebnisse dieser Studie sind im Abschnitt 4.3.1.3 detailliert dargestellt. Wegen des hohen Verzerrungspotenzials und damit fraglicher Verallgemeinerbarkeit und Relevanz der Studie für die frühe Nutzenbewertung insgesamt, werden ihre Resultate in diesem Abschnitt jedoch nicht wiederholt numerisch angegeben.

In den Tabellen sind jeweils die relevanten Effektschätzer für jeden der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte mit deren 95%-Konfidenzintervallen und den p-Werten der statistischen Signifikanztests angegeben. In allen Fällen, in denen mehr als eine Studie Ergebnisse liefern konnte, handelt es sich um die diesbezüglichen Ergebnisse aus Meta-Analysen. Die Anzahl und Nummern der Studie(n), die jeweils pro Endpunkt Eingang gefunden haben, sind ebenfalls angegeben, so dass die Endpunkte, für die keine Meta-Analysen möglich waren oder methodisch nicht gerechtfertigt waren, leicht zu erkennen sind.

Die p-Werte der Interaktionstests bezüglich der Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht sind immer dann angegeben, wenn mindestens ein Hinweis auf Interaktion vorlag ($p < 0,2$).

Der Methodik entsprechend sind in diesen Fällen dann auch die Effektschätzer für jeweils beide Subgruppen für ein betroffenes Merkmal dargestellt. Anhand der dargestellten Subgruppen wird unmittelbar erkennbar, auf welches Subgruppenmerkmal sich der Interaktions p-Wert und die Darstellung beziehen. Die Subgruppenergebnisse sind immer auch für die gleiche Anzahl der Studien vorhanden und dargestellt, für die der Endpunkt im Gesamtkollektiv auswertbar war; dies trifft auch für die Subgruppenergebnisse zu und wird anhand der Tabelle deutlich, wann es sich um die Ergebnisse von Subgruppen-Meta-Analysen handelt und wann nicht.

Tabelle 4-189: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **Hedges' g [95% KI], p-Wert**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,14 [-0,21;-0,06], p<0,001	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,10 [-0,20;0,002], p=0,055	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,08 [-0,19;0,02], p=0,124	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden	-0,04 [-0,11;0,04], p=0,351	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,09 [-0,17;-0,01], p=0,027	178-CL-044, - 046, -048, -090	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-190: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
EQ-5D (visuelle Analogskala)	0,05 [-0,08;0,18], p=0,47	178-CL-046	-
OAB-q Fragebogen			
– *Symptom Bother Score*	-0,06 [-0,19;0,07], p=0,35	178-CL-046	0,15
Männer	0,00 [-0,24;0,25], p=0,97		
Frauen	-0,09 [-0,24;0,06], p=0,25		
– Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (*total HRQL)*	0,07 [-0,05;0,20], p=0,26	178-CL-046	0,15
Männer	-0,03 [-0,28;0,21], p=0,78		
Frauen	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13		
– Krankheitsbewältigung (*Coping*)	0,03 [-0,28;0,21], p=0,78	178-CL-046	0,12
Männer	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13		
Frauen	0,03 [-0,10;0,16], p=0,64		
– Betroffenheit (*Concern*)	0,11 [-0,01;0,24], p=0,08	178-CL-046	0,021
Männer	-0,07 [-0,31;0,18], p=0,58		
Frauen	0,19 [0,03;0,34], p=0,016		
– Schlaf (*Sleep*)	0,06 [-0,07;0,19], p=0,35	178-CL-046	-
– Soziale Einschränkung (*Social*)	0,08 [-0,05;0,21], p=0,21	178-CL-046	0,17
Männer	-0,06 [-0,30;0,19], p=0,65		
Frauen	0,14 [-0,01;0,29], p=0,08		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-190: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
PPBC Score	0,02 [-0,13;0,18], p=0,78	178-CL-046	
Männer	0,28 [0,02;0,53], p=0,033		0,005
Frauen	-0,08 [-0,24;0,30], p=0,30		
< 65 Jahre	-0,11 [-0,28;0,06], p=0,19		0,035
≥ 65 Jahre	0,25 [0,03;0,47], p=0,029		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-190: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
King's Health Questionnaire			
– Domain 1 (allgemeine Gesundheit)	-0,07 [-0,18;0,03], p=0,18	178-CL-048, -090	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	-0,17 [-0,32;-0,03], p=0,02	178-CL-048[&]	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	0,14 [-0,02;0,30], p=0,08	178-CL-090[&]	-
– Domain 3 (Einschränkung im Alltag)	-0,07 [-0,20;0,07], p=0,33	178-CL-048, -090	0,116
Männer	0,08 [-0,13;0,30], p=0,45		
Frauen	-0,12 [-0,24;0,01], p=0,07		
– Domain 4 (körperliche Einschränkung)	-0,08 [-0,21;0,05], p=0,23	178-CL-048, -090	-
– Domain 5 (soziale Einschränkung)	-0,04 [-0,14;0,07], p=0,51	178-CL-048, -090	-
– Domain 6 (persönliche Beziehungen)	0,05 [-0,07;0,17], p=0,43	178-CL-048, -090	-
– Domain 7 (Gefühlszustand)	-0,07 [-0,17;0,04], p=0,22	178-CL-048, -090	0,166
< 65 Jahre	-0,12 [-0,25;0,01], p=0,08		
≥ 65 Jahre	0,04 [-0,14;0,23], p=0,64		
– Domain 8 (Schlaf/Energie)	-0,10 [-0,21;0,01], p=0,07	178-CL-048, -090	-
– Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)	0,01 [-0,09;0,12], p=0,83	178-CL-048, -090	-
– Domain 10 (Symptome)	+0,00 [-0,15:0,16], p=0,95	178-CL-090	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall
[&] Wegen zu hoher Heterogenität ist keine Meta-Analyse sinnvoll, deshalb werden die Einzelergebnisse pro Studie berichtet.

Tabelle 4-191: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **OR** **[95% KI], p-Wert**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **wenn p<0,2**
Unerwünschte Ereignisse	0,79 [0,67;0,93], p=0,005	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,159
< 65 Jahre	0,86 [0,71;1,05], p=0,14		
≥ 65 Jahre	0,67 [0,51;0,89], p=0,006		
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	1,02 [0,56;1,84], p=0,95	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,029
Männer	3,42 [0,92;12,73], p=0,07		
Frauen	0,64 [0,32;1,31], p=0,22		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,99 [0,66;1,49], p=0,96	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Todesfälle	keine Meta-Analyse durchgeführt		-
Mundtrockenheit	0,31 [0,16;0,59], p<0,001	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,034
< 65 Jahre	0,44 [0,26;0,74], p=0,002		
≥ 65 Jahre	0,16 [0,08;0,34], p<0,001		
Obstipation	0,94 [0,57;1,54], p=0,80	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Kopfschmerz	1,24 [0,77;2,00], p=0,38	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Harnwegsinfekt/Zystitis	0,69 [0,46;1,04], p=0,07	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Harnverhalt	0,74 [0,09;5,96], p=0,78	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Hypertonie	0,86 [0,57;1,29], p=0,46	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,123
Männer	0,55 [0,28;1,10], p=0,09		
Frauen	1,07 [0,66;1,75], p=0,77		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-191: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **OR** **[95% KI], p-Wert**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Inter-aktions-p-Wert** **wenn p<0,2**
Kardiale Arrhythmie	0,87 [0,54;1,40], p=0,57	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,189
< 65 Jahre	1,15 [0,60;2,20], p=0,48		
≥ 65 Jahre	0,60 [0,29;1,24], p=0,17		
Schwindel	0,88 [0,44;1,76], p=0,717	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,081
Männer	2,53 [0,70;9,11], p=0,155		
Frauen	0,59 [0,22;1,63], p=0,31		

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-192: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-193: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-194: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-196: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.1.1.1.1)**
<Studie 1>	

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.22.***

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Studien eingeschlossen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-197: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-198: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-199: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.22.***

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-200: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.22.***

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant, da keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden primär die Ergebnisse von vier randomisierten klinischen Studien von höchster Qualität herangezogen. Die Studien ermöglichen jeweils einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Mirabegron mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin für erwachsene Patienten mit dem Syndrom der ÜAB. Bei diesen vier Studien mit jeweils 12-wöchiger randomisierter und doppelblinder Behandlungsdauer handelt es sich um die Studien 178-CL-044, 178-CL-046, 178-CL-048 und 178-CL-090. Alle eingeschlossenen RCT besitzen jeweils ein niedriges Verzerrungpotential auf Studienebene. Die Darstellungen zum Zusatznutzen bzw. Zusatzschaden werden überwiegend anhand der Ergebnisse von Meta-Analysen dieser vier Studien abgeleitet. Für die Endpunkte, für die dies begründet nicht möglich war, wird dies gesondert hervorgehoben und diskutiert.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Mirabegron herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant. Die zur Erhebung der Lebensqualität herangezogenen Instrumente, deren Ergebnisse im Dossier dargestellt wurden (EQ-5D, OAB-q, PPBC und *King's Health Questionnaire*), sind jeweils für das Indikationsgebiet der überaktiven Blase validiert und allgemein anerkannt.

Evidenzstufe:

Die Darstellung und der Nachweis des Zusatznutzens beruhen auf den Ergebnissen der zuvor charakterisierten vier randomisierten kontrollierten und doppelblinden klinischen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial bzw. deren meta-analytischer Zusammenschau und entspricht somit dem höchsten Evidenzgrad. Da die berücksichtigten Endpunkte alle direkt patientenrelevant sind, sind die abgeleiteten Zusatznutzenkategorien unmittelbar im Sinne des SGB V und der Verfahrensordnung interpretierbar.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse pro Endpunkt aufgeführt. Subgruppenergebnisse werden dabei wie folgt interpretiert: Liegt ein Beleg für Interaktion (p-Wert < 0,05) vor, werden die Zusatznutzenergebnisse ausschließlich für die Subgruppen diskutiert und angegeben. Lediglich in den Fällen, in denen die Ergebnisse gleichgerichtet in den jeweiligen Subgruppen sind, werden in Klammern auch die resultierenden Zusatznutzenkategorie für die Gesamtpopulation mit aufgeführt. Liegt ein Hinweis auf Interaktion vor (0,05≤ p -Wert < 0,02), werden die Subgruppenergebnisse dargestellt, der Zusatznutzen wird aber auf Ebene der Gesamtpopulation eingestuft.

Tabelle 4-201: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Wirksamkeit

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **Hedges' g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,14 [-0,21; -0,06], p<0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,10 [-0,20; 0,002], p=0,055	kein Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden	-0,08 [-0,19; 0,02], p=0,124	kein Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden	-0,04 [-0,11; 0,04], p=0,351	kein Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden	-0,09 [-0,17;-0,01], p=0,027	Beleg für geringen Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-202: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
EQ-5D (visuelle Analogskala)	0,05 [-0,08;0,18], p=0,47	kein Zusatznutzen	178-CL-046	-
OAB-q Fragebogen				
– Symptom Bother Score	-0,06 [-0,19;0,07], p=0,35	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,15
Männer	0,00 [-0,24;0,25], p=0,97			
Frauen	-0,09 [-0,24;0,06], p=0,25			
– Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt (*total HRQL*)	0,07 [-0,05;0,20], p=0,26	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,15
Männer	-0,03 [-0,28;0,21], p=0,78			
Frauen	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13			
– Krankheitsbewältigung (*Coping*)	0,03 [-0,28;0,21], p=0,78	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,12
Männer	0,12 [-0,03;0,27], p=0,13			
Frauen	0,03 [-0,10;0,16], p=0,64			
– Betroffenheit (*Concern*)	0,11 [-0,01;0,24], p=0,08		178-CL-046	0,021
Männer	-0,07 [-0,31;0,18], p=0,58	kein Zusatznutzen		
Frauen	0,19 [0,03;0,34], p=0,016	kein Zusatznutzen		
– Schlaf (*Sleep*)	0,06 [-0,07;0,19], p=0,35	kein Zusatznutzen	178-CL-046	-
– Soziale Einschränkung (*Social*)	0,08 [-0,05;0,21], p=0,21	kein Zusatznutzen	178-CL-046	0,17
Männer	-0,06 [-0,30;0,19], p=0,65			
Frauen	0,14 [-0,01;0,29], p=0,08			

(Fortsetzung)

Tabelle 4-202: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
PPBC Score	0,02 [-0,13;0,18], p=0,78		178-CL-046	
Männer	0,28 [0,02; 0,53], p=0,033	kein Zusatznutzen		0,005
Frauen	-0,08 [-0,24;0,30], p=0,30	kein Zusatznutzen		
< 65 Jahre	-0,11 [-0,28; 0,06], p=0,19	kein Zusatznutzen		0,035
≥ 65 Jahre	0,25 [0,03; 0,47], p=0,029	kein Zusatznutzen		

(Fortsetzung)

Tabelle 4-202: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Lebensqualität (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse für 12 Wochen Behandlungsdauer (bei mehr als einer Studie Ergebnis der Meta-Analyse)** **Hedges'g [95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Interaktions-p-Wert** **(wenn p<0,2)**
King's Health Questionnaire				
– Domain 1 (allgemeine Gesundheit)	-0,07 [-0,18;0,03], p=0,18	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	-0,17 [-0,32;-0,03], p=0,02	kein Zusatznutzen	178-CL-048[&]	-
– Domain 2 (Bedeutung der Inkontinenz)	0,14 [-0,02;0,30], p=0,08	kein Zusatznutzen	178-CL-090[&]	-
– Domain 3 (Einschränkung im Alltag)	-0,07 [-0,20;0,07], p=0,33	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	0,116
Männer	0,08 [-0,13;0,30], p=0,45			
Frauen	-0,12 [-0,24;0,01], p=0,07			
– Domain 4 (körperliche Einschränkung)	-0,08 [-0,21;0,05], p=0,23	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 5 (soziale Einschränkung)	-0,04 [-0,14;0,07], p=0,51	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 6 (persönliche Beziehungen)	0,05 [-0,07;0,17], p=0,43	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 7 (Gefühlszustand)	-0,07 [-0,17;0,04], p=0,22	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	0,166
< 65 Jahre	-0,12 [-0,25;0,01], p=0,08			
≥ 65 Jahre	0,04 [-0,14;0,23], p=0,64			
– Domain 8 (Schlaf/Energie)	-0,10 [-0,21;0,01], p=0,07	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 9 (Schweregrad/Peinlichkeit)	0,01 [-0,09;0,12], p=0,83	kein Zusatznutzen	178-CL-048, -090	-
– Domain 10 (Symptome)	+0,00 [-0,15:0,16], p=0,95	kein Zusatznutzen	178-CL-090	-

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall
[&] Wegen zu hoher Heterogenität ist keine Meta-Analyse sinnvoll, deshalb werden die Einzelergebnisse pro Studie berichtet.

Tabelle 4-203: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **OR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Inter-aktions-p-Wert** **wenn p<0,2**
Unerwünschte Ereignisse	0,79 [0,67;0,93], p=0,005	Beleg für geringen Zusatznutzen	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,159
< 65 Jahre	0,86 [0,71;1,05], p=0,14			
≥ 65 Jahre	0,67 [0,51;0,89], p=0,006			
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	1,02 [0,56;1,84], p=0,95	(kein Zusatznutzen/-schaden)	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,029
Männer	3,42 [0,92;12,73], p=0,07	kein Zusatznutzen/-schaden		
Frauen	0,64 [0,32;1,31], p=0,22	kein Zusatznutzen/-schaden		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,99 [0,66;1,49], p=0,96	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Todesfälle	keine Meta-Analyse durchgeführt	kein Zusatznutzen/-schaden		-
Mundtrockenheit	0,31 [0,16;0,59], p<0,001	(Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen)	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,034
< 65 Jahre	0,44 [0,26;0,74], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen		
≥ 65 Jahre	0,16 [0,08;0,34], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen		
Obstipation	0,94 [0,57;1,54], p=0,80	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Kopfschmerz	1,24 [0,77;2,00], p=0,38	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Harnwegsinfekt/Zystitis	0,69 [0,46;1,04], p=0,07	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Harnverhalt	0,74 [0,09;5,96], p=0,78	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	-
Hypertonie	0,86 [0,57;1,29], p=0,46	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,123
Männer	0,55 [0,28;1,10], p=0,09			
Frauen	1,07 [0,66;1,75], p=0,77			

(Fortsetzung)

Tabelle 4-203: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT – Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit (Fortsetzung)

Endpunkt	**Ergebnisse der Meta-Analyse für 12 Wochen Behandlungsdauer** **OR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**	**Studien, die in die Ergebnisdarstellung jeweils einfließen**	**Inter-aktions-p-Wert** **wenn p<0,2**
Kardiale Arrhythmie	0,87 [0,54;1,40], p=0,57	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,189
< 65 Jahre	1,15 [0,60;2,20], p=0,48			
≥ 65 Jahre	0,60 [0,29;1,24], p=0,17			
Schwindel	0,88 [0,44;1,76], p=0,717	kein Zusatznutzen/-schaden	178-CL-044, - 046, -048, -090	0,081
Männer	2,53 [0,70;9,11], p=0,155			
Frauen	0,59 [0,22;1,63], p=0,31			

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Die in Tabelle 4-201 bis Tabelle 4-203 bereits angegebenen Einschätzungen zum Zusatznutzen bzw. -schaden werden nachfolgend begründet und diskutiert. Es wird speziell noch einmal erläutert, worin der Zusatznutzen besteht und inwieweit es sich um patientenrelevante Ergebnisse handelt. Weiterhin wird jeweils auf das Ausmaß des Zusatznutzens und seine Wahrscheinlichkeit eingegangen.

Es werden daher in dieser Zusammenfassung ausschließlich diejenigen Endpunkte besprochen, bezüglich derer in der zuvor genannten Tabelle Zusatznutzenkategorien (d.h. nicht quantifizierbar, gering, beträchtlich oder erheblich) genannt sind. Bezüglich zweier Endpunkte der Lebensqualität (Betroffenheit als Dimension des OAB-q sowie der PPBC-Score) wird erläutert, weshalb trotz statistisch signifikanter Effekte zugunsten von Mirabegron dafür kein weiterer Zusatznutzenbeleg gesehen wird.

Mittlere Harnfrequenz pro 24 Stunden

Der Zusatznutzen für Mirabegron bezüglich dieses wesentlichen Symptoms der ÜAB besteht in einer Verringerung der mittleren Harnfrequenz pro 24 Stunden. Aus der Meta-Analyse der vier relevanten Studien ergab sich eine statistisch signifikante absolute Verringerung der mittleren Harnfrequenz um 0,32 (95%-Konfidenzintervall: -0,51; -0,14) Episoden pro 24 Stunden (das standardisierte Effektmaß Hedges‘ g betrug -0,14). Der Patient nimmt diese Verringerung unmittelbar war. Die Schwere der Symptomatik wird dabei patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen, unter anderem abhängig von der Schwere der Ausprägung des Symptoms beim Patienten, der psychischen und physischen Konstitution, Komorbiditäten und auch bereits erfolgten (erfolglosen) Therapie-Episoden. Deshalb wird der Endpunkt als Morbiditäts-Endpunkt bezüglich seines Schweregrades zwischen „schwerwiegend“ und „nicht schwerwiegend“ eingestuft. Dies rechtfertigt insgesamt einen geringen Zusatznutzen. Es handelt sich um einen Beleg, da der Effekt mittels eines statistisch signifikanten Ergebnisses der Meta-Analyse aus vier hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial abgesichert ist.

Mittlere nächtliche Harnfrequenz

Der Zusatznutzen für Mirabegron bezüglich dieses für den Patienten relevanten Symptoms der ÜAB besteht in einer Verringerung der mittleren nächtlichen Harnfrequenz. Aus der Meta-Analyse der vier relevanten Studien ergab sich eine statistisch signifikante absolute Verringerung der mittleren Harnfrequenz um 0,08 (95%-Konfidenzintervall: -0,61; -0,004) Episoden pro 24 Stunden (das standardisierte Effektmaß Hedges‘ g betrug -0,09). Der Patient nimmt diese Verringerung unmittelbar war. Die Schwere der Symptomatik wird dabei sicher auch patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen, unter anderem abhängig von der Schwere der Ausprägung des Symptoms beim Patienten, psychischer und physischer Konstitution, Komorbiditäten und auch bereits erfolgten (erfolglosen) Therapie-Episoden.

Deshalb wird der Endpunkt als Morbiditäts-Endpunkt zwischen „schwerwiegend“ und „nicht schwerwiegend“ eingestuft. Dies rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen. Es handelt sich um einen Beleg, da der Effekt mittels eines statistisch signifikanten Ergebnisses der Meta-Analyse aus vier hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial abgesichert ist.

OAB-q: Betroffenheit

Bezüglich der Dimension „Betroffenheit“ (*concern*) des Lebensqualitätsinstruments OAB-q ergab sich aus der Meta-Analyse ein statistisch nicht signifikanter Effekt von 0,11 (Hedges‘ g; 95%-Konfidenzintervall: -0,01; 0,24) zugunsten von Mirabegron. Das heißt, dass die Betroffenheit bezüglich der ÜAB-Symptome im Behandlungsverlauf unter Mirabegron stärker zurückging als unter Tolterodin. Bei gleichzeitigem Beleg für eine Wechselwirkung bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ zeigte sich bei den Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron (Hedges‘ g = 0,19, 95%-Konfidenzintervall: 0,03; 0,34). Bei Männern lag ein statistisch nicht signifikanter Effekt vor. Damit ist der Subgruppeneffekt bezüglich des Geschlechtes nicht gleichgerichtet. Da der Efffekt nur in der Subgruppe der Frauen und nur in dieser einen Dimension des OAB-q aufgetreten ist und er außerdem hinsichtlich der Größenordnung nur von fraglicher Relevanz für die Patientinnen ist, wird daraus kein Zusatznutzenbeleg für Mirabegron abgeleitet.

PPBC

Bezüglich des Lebensqualitätsinstruments PPBC zeigte sich aus der Meta-Analyse ein statistisch nicht signifikanter Effekt von 0,02 (Hedges‘ g; 95%-Konfidenzintervall: -0,13; 0,18). Bei gleichzeitigem Beleg für eine Wechselwirkung sowohl bezüglich des Merkmals „Geschlecht“, als auch bezüglich des Merkmals „Alter“ zeigte sich bei Männern und bei älteren Patienten (Patienten, die mindestens ihr 65. Lebensjahr vollendet hatten) jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron (Männer: Hedges‘ g = 0,28, 95%-Konfidenzintervall: 0,02; 0,53; ältere Patienten: Hedges‘ g = 0,25, 95%-Konfidenzintervall: 0,03; 0,47). In den jeweils alternativen Subgruppen (Frauen; jüngere Patienten) lagen statistisch nicht signifikante Effekte vor. Damit sind die Subgruppeneffekte bezüglich beider Merkmale jeweils nicht gleichgerichtet. Da der Efffekt in diesen beiden Subgruppen bezüglich Hedges‘ g nur von fraglicher Relevanz für die Patienten ist und außerdem auf dem Ergebnis nur einer Studie beruht, für die der Endpunkt PPBC hohes Verzerrungspotenzial besitzt, wird daraus jeweils kein Zusatznutzenbeleg für Mirabegron abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Der meta-analytische Effektschätzer für die Senkung der Nebenwirkungshäufigkeit unter Mirabegron ist ein statistisch signifikantes Odds Ratio von 0,79 (95%-Konfidenzintervall 0,67; 0,93). Es handelt sich um eine relevante Vermeidung anderer, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, die von daher einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Da der Effekt zugunsten von Mirabegron bei schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht in vergleichbarem Ausmaß auftritt, bezieht er sich in der Gesamtschau bezogen auf alle unerwünschten Ereignisse folglich überwiegend auf leichte Nebenwirkungen. Außerdem ist durch die Quantifizierung der Unterschiede in den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zwischen Mirabegron und Tolterodin festzustellen, dass der Effekt hauptsächlich durch das verringerte Auftreten der Mundtrockenheit unter Mirabegron vermittelt wird. Insofern besitzt dieser Endpunkt unterstützenden Charakter für den Beleg eines Zusatznutzens durch verringerte Mundtrockenheit (siehe die nachfolgende Diskussion). Er rechtfertigt damit einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Mundtrockenheit

Die Mundtrockenheit ist eine bekannte, typische Nebenwirkung des Tolterodins und der Klasse der Anticholinergika. Sie ist eine wesentliche Ursache für Therapieabbrüche, insgesamt niedrige Adhärenz und Therapiezufriedenheit unter Anticholinergika. Bei der Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit mit einem meta-analytisch geschätzten Odds Ratio von 0,31 (95%-Konfidenzintervall: 0,16; 0,59) handelt es sich um eine bedeutsame Vermeidung anderer, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, die von daher einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt.

Da ein Beleg auf einen Subgruppeneffekt bezüglich des Alters für die Häufigkeit der Mundtrockenheit vorliegt, wurden die beiden Subgruppen bezüglich des Alters separat meta-analytisch ausgewertet. Es ergab sich in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich einer Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit unter Mirabegron, der bei den jüngeren Patienten (diejenigen, die noch nicht das 65. Lebensjahr vollendet haben) etwas geringer ausfällt. Dabei überlappen die Konfidenzintervalle beider Subgruppenschätzer und rechtfertigen jeweils auch separat bezüglich des Ausmaßes einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Effekt zugunsten von Mirabegron ist also bezüglich der Alters-Subgruppen gleichgerichtet, weshalb für die gesamte Zielpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Mirabegron vorliegt.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen weiteren Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung

Damit ergibt sich in der **Gesamtschau** für erwachsene Patienten mit dem Syndrom der ÜAB ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Mit dieser Einschätzung würdigt Astellas die im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegte geringfügig verbesserte Wirksamkeit und die belegte beträchtlich verringerte Häufigkeit des Auftretens von Mundtrockenheit. Damit wird die Therapie mit Mirabegron sowohl für die Patienten mit ÜAB und insgesamt für die GKV im Vergleich zu Tolterodin positive Auswirkungen haben.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-204: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche eingereicht werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingereicht werden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht relevant, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen.

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Mirabegron herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant. Die zur Erhebung der Lebensqualität herangezogenen Instrumente, deren Ergebnisse im Dossier dargestellt werden (EQ-5D, OAB-q, PPBC und *King's Health Questionnaire*), sind jeweils für das Indikationsgebiet der überaktiven Blase validiert und allgemein anerkannt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-205: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	**verfügbare Quellen**			
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikationen**	***Post hoc* Analysen**
178-CL-044 (DRAGON)	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2011a)	(ClinicalTrials.gov, 2006; EU Clinical Trials Register, 2006; WHO, 2005)	(Chapple et al., 2013a)	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a; Astellas Pharma Global Development Inc., 2014b)
178-CL-046 (SCORPIO)	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2011b)	(ClinicalTrials.gov, 2008a; EU Clinical Trials Register, 2008b; PharmNet.bund, 2008b; WHO, 2008b)	(Khullar et al., 2013)	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a; Astellas Pharma Global Development Inc., 2014b)
178-CL-048	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2010)	(ClinicalTrials.gov, 2009; WHO, 2009)	(Yamaguchi et al., 2014)	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a; Astellas Pharma Global Development Inc., 2014b)
178-CL-090	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2012)	(ClinicalTrials.gov, 2010; WHO, 2010)	-	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a; Astellas Pharma Global Development Inc., 2014b; Astellas Pharma Global Development Inc., 2014c)
178-CL-049 (TAURUS)	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2011c)	(ClinicalTrials.gov, 2008b; EU Clinical Trials Register, 2008a; PharmNet.bund, 2008a; WHO, 2008a)	(Chapple et al., 2013b)	(Astellas Pharma Global Development Inc., 2014a; Astellas Pharma Global Development Inc., 2014b)

4.7 Referenzliste

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

[1] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2010. Clinical Study Report 178-CL-048. Phase III Study of YM178. A Double-Blind Group Comparison Study in Patients with Overactive Bladder. May 2010.

[2] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2011a. Clinical Study Report 178-CL-044 (DRAGON). A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multi-Center Dose Ranging Study with the Beta-3 Agonist YM178 in Patients with Symptomatic Overactive Bladder. Aug 2011.

[3] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2011b. Clinical Study Report 178-CL-046 (SCORPIO). A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of Mirabegron in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder. July 2011.

[4] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2011c. Clinical Study Report 178-CL-049 (TAURUS). A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Active Controlled, Multi-center Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of the Beta-3 Agonist Mirabegron (YM178) 50 mg qd and 100 mg qd in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. Phase 3 Long-Term Safety Study. Aug 2011.

[5] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2012. Clinical Study Report 178-CL-090. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Mirabegron (YM178) in Asian Patients with Symptoms of Overactive Bladder. Aug 2012.

[6] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2014a. Post Hoc Analysis - Efficacy and Quality of Life (subgroup and total analysis). Jan 2014.

[7] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2014b. Post Hoc Analysis - Safety (subgroup and total analysis). Jan 2014.

[8] ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT INC. 2014c. Post Hoc Baseline Characteristics Study for ITT. Study 178-CL-090. Jan 2014.

[9] CHAPPLE, C. R., DVORAK, V., RADZISZEWSKI, P., VAN KERREBROECK, P., WYNDAELE, J. J., BOSMAN, B., BOERRIGTER, P., DROGENDIJK, T., RIDDER, A., VAN DER PUTTEN-SLOB, I., YAMAGUCHI, O. & DRAGON INVESTIGATOR, G. 2013a. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J*, 24**,** 1447-58.

[10] CHAPPLE, C. R., KAPLAN, S. A., MITCHESON, D., KLECKA, J., CUMMINGS, J., DROGENDIJK, T., DORREPAAL, C. & MARTIN, N. 2013b. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 63**,** 296-305.

[11] CLINICALTRIALS.GOV. 2006. A Study of YM178 in Patients With Symptomatic Overactive Bladder (DRAGON). Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337090 [Zugriff am: 05.03.2014].

[12] CLINICALTRIALS.GOV. 2008a. Study to Test the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist Mirabegron (YM178) in Patients With Symptoms of Overactive Bladder.

Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689104 [Zugriff am: 05.03.2014].

[13] CLINICALTRIALS.GOV. 2008b. Study to Test the Long Term Safety and Efficacy of the Beta-3 Agonist Mirabegron (YM178) in Patients With Symptoms of Overactive Bladder. Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688688 [Zugriff am: 05.03.2014].

[14] CLINICALTRIALS.GOV. 2009. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of YM178 in Patients With Overactive Bladder. Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966004 [Zugriff am: 05.03.2014].

[15] CLINICALTRIALS.GOV. 2010. A Study of YM178 in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01043666 [Zugriff am: 05.03.2014].

[16] COYNE, K., REVICKI, D., HUNT, T., COREY, R., STEWART, W., BENTKOVER, J., KURTH, H. & ABRAMS, P. 2002. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res,* 11**,** 563-74.

[17] COYNE, K. S., MATZA, L. S., KOPP, Z. & ABRAMS, P. 2006a. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder. *Eur Urol,* 49**,** 1079-86.

[18] COYNE, K. S., MATZA, L. S. & THOMPSON, C. L. 2005. The responsiveness of the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q). *Qual Life Res,* 14**,** 849-55.

[19] COYNE, K. S., MATZA, L. S., THOMPSON, C. L., KOPP, Z. S. & KHULLAR, V. 2006b. Determining the importance of change in the overactive bladder questionnaire. *J Urol,* 176**,** 627-32; discussion 632.

[20] COYNE, K. S., TUBARO, A., BRUBAKER, L. & BAVENDAM, T. 2006c. Development and validation of patient-reported outcomes measures for overactive bladder: a review of concepts. *Urology,* 68**,** 9-16.

[21] EMA 2013. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. Committee of Medicinal Products for Human Use (CHMP). Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146177.pdf [Zugriff am: 06.03.2014].

[22] EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2006. A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multi-Center Dose Ranging Study with the Beta-3 Agonist YM178 in Patients with Symptomatic Overactive Bladder (DRAGON). Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002256-17 [Zugriff am: 05.03.2014].

[23] EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2008a. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Active Controlled, Multicenter Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of the Beta-3 Agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001452-39 [Zugriff am: 05.03.2014].

[24] EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2008b. A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. Abrufbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001451-19 [Zugriff am: 05.03.2014].

[25] FDA 1998. Guidance for Industry. E9 Statistical Principles for Clinical Trials. ICH. U.S. Department of Health and Human Services. Abrufbar unter: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073137.pdf [Zugriff am: 20.03.2014].

[26] G-BA 2013. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. November 2013. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf [Zugriff am: 01.04.2014].

[27] HIGGINS, J. P., THOMPSON, S. G., DEEKS, J. J. & ALTMAN, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ,* 327**,** 557-60.

[28] IQWIG 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Zugriff am: 03.12.2013].

[29] KHULLAR, V., AMARENCO, G., ANGULO, J. C., CAMBRONERO, J., HOYE, K., MILSOM, I., RADZISZEWSKI, P., RECHBERGER, T., BOERRIGTER, P., DROGENDIJK, T., WOONING, M. & CHAPPLE, C. 2013. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol,* 63**,** 283-95.

[30] PHARMNET.BUND. 2008a. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Active Controlled, Multicenter Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of the Beta-3 Agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder. 2007-001452-39. Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Zugriff am: 05.03.2014].

[31] PHARMNET.BUND. 2008b. A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder. 2007-001451-19. Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Zugriff am: 05.03.2014].

[32] REESE, P. R., PLEIL, A. M., OKANO, G. J. & KELLEHER, C. J. 2003. Multinational study of reliability and validity of the King's Health Questionnaire in patients with overactive bladder. *Qual Life Res,* 12**,** 427-42.

[33] WHO. 2005. A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multi-Center Dose Ranging Study with the Beta-3 Agonist YM178 in Patients with Symptomatic Overactive Bladder (DRAGON) - DRAGON. EUCTR2005-002256-17-GB. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-002256-17-GB [Zugriff am: 05.03.2014].

[34] WHO. 2008a. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Active Controlled, Multicenter Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of the Beta-3 Agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in Subjects with Symtpoms of Overactive Bladder - TAURUS. EUCTR2007-001452-39-DE. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001452-39-DE [Zugriff am: 05.03.2014].

[35] WHO. 2008b. A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder - SCORPIO. EUCTR2007-001451-19-DE. Abrufbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001451-19-DE [Zugriff am: 05.03.2014].

[36] WHO. 2009. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of YM178 in Patients With Overactive Bladder. NCT00966004. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00966004 [Zugriff am: 05.03.2014].

[37] WHO. 2010. A Study of YM178 in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. NCT01043666. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01043666 [Zugriff am: 05.03.2014].

[38] YAMAGUCHI, O., MARUI, E., KAKIZAKI, H., HOMMA, Y., IGAWA, Y., TAKEDA, M., NISHIZAWA, O., GOTOH, M., YOSHIDA, M., YOKOYAMA, O., SEKI, N., IKEDA, Y. & OHKAWA, S. 2014. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int. doi: 10.1111/bju.12649. [Epub ahead of print]*.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE Alert EMBASE
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	02.03.2014
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	24408851
2	MIRABEGRON?	238
3	YM178 OR YM 178	56
4	BETANIS OR BETMIGA OR MYRBETRIQ OR MYBETRIC	22
5	CT=MIRABEGRON?	220
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	257
7	TOLTERODIN?	2921
8	PHA-686464# OR PHA686464# OR KABI 2234 OR KABI2234 OR PNU 200583 OR PNU200583	4
9	DETRUSITOL OR UNIDET	183
10	CT=TOLTERODIN?	2829
11	7 OR 8 OR 9 OR 10	2921
12	6 AND 11	114
13	check duplicates: unique in #12	95

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	02.03.2014
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1960
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	23584629
2	MIRABEGRON?	99
3	YM178 OR YM 178	9
4	BETANIS OR BETMIGA OR MYRBETRIQ OR MYBETRIC	5
5	CT=MIRABEGRON?	0
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	100
7	TOLTERODIN?	806
8	PHA-686464# OR PHA686464# OR KABI 2234 OR KABI2234 OR PNU 200583 OR PNU200583	0
9	DETRUSITOL OR UNIDET	10
10	CT=TOLTERODIN?	0
11	7 OR 8 OR 9 OR 10	806
12	6 AND 11	20
13	check duplicates: unique in #12	16

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	02.03.2014	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	CCTR93	762506
2	MIRABEGRON?	29
3	YM178 OR YM 178	2
4	BETANIS OR BETMIGA OR MYRBETRIQ OR MYBETRIC	0
5	CT=MIRABEGRON?	13
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	29
7	TOLTERODIN?	369
8	PHA-686464# OR PHA686464# OR KABI 2234 OR KABI2234 OR PNU 200583 OR PNU200583	0
9	DETRUSITOL OR UNIDET	2
10	CT=TOLTERODIN?	45
11	7 OR 8 OR 9 OR 10	371
12	6 AND 11	9
13	check duplicates: unique in #12	7

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.03.2014
Suchstrategie	Basic search: (mirabegron OR "ym 178" OR ym178) AND (tolterodine OR pha-686464b)
Treffer	7

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.03.2014
Suchstrategie	Basic search: Suche 1: mirabegron AND tolterodine; 2 Treffer Suche 2: ym178 AND tolterodine; 4 Treffer Suche 3: Ym178 AND detrusitol; 3 Treffer Suche 4: Mirabegron AND detrusitol; 1 Treffer
Treffer	Suche 1: 2 Treffer Suche 2: 4 Treffer Suche 3: 3 Treffer Suche 4: 1 Treffer Insgesamt: 8 Treffer (Unikate)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.03.2014
Suchstrategie	(mirabegron OR "ym 178" OR ym178) AND (tolterodine OR pha-686464b)
Treffer	3

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.12.2013
Suchstrategie	Suche 1: Mirabegron? [Textfelder] UND tolterodin? [Textfelder] Suche 2: YM178 [Textfelder] UND tolterodin? [Textfelder]
Treffer	Suche 1: 0 Treffer Suche 2: 2 Treffer Insgesamt: 2 Treffer

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Referenz	Ausschluss-kriterium
1	Smith, A. L. & Wein, A. J. 2012. Clinical trials and overactive bladder: lessons learned. Clinical Investigation, 2(7), 689-705.	A2
2	Colli, E., Digesu, G. A. & Olivieri, L. 2007. Overactive bladder treatments in early phase clinical trials. Expert Opinion on Investigational Drugs, 16, 999-1007.	A5
3	Caremel, R., Loutochin, O. & Corcos, J. 2013. What do we know and not know about mirabegron, a novel ß3 agonist, in the treatment of overactvie bladder? International Urogynecology Journal, 25, 165-70.	A7
4	Khullar, V., Cambonero, J., Angulo, J. C., Wooning, M., Blauwet, M. B., Dorrepaal, C. & Martin, N. E. 2013. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. BMC Urology, 13, 45.	A7
5	Angulo, J. C., Khullar, V., Nitti, V. W. & Siddiqui, E. 2013. Evidence available on the use of the selective beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder. Actas Urológicas Espanolas, 37, 640-51.	A7
6	Sanford, M. 2013. Mirabegron: a review of its use in patients with overactive bladder syndrome. Drugs, 73, 1213-25.	A7
7	Bridgeman, M. B., Friia, N. J., Taft, C. & Shah, M. 2013. Mirabegron: beta3-adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder. Annals of Pharmacotherapy, 47, 1029-38.	A7
8	Sacco, E. & Bientinesi, R. 2012. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. Therapeutic Advances in Urology, 4, 315-24.	A7
9	Murphy, A. M., Krlin, R. M. & Goldman, H. B. 2013. Treatment of overactive bladder: what is on the horizon? International Urogynecology Journal, 24, 5-13.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Registereintrag	Ausschluss-kriterium
1	CLINICALTRIALS.GOV 2012. Study to Test the Efficacy and Safety of YM178 in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604928. [Zugriff am 05.03.2014].	A2, A6
2	CLINICALTRIALS.GOV 2013. Post-marketing Study to Evaluate the Effect of Mirabegron on the Plasma Concentration of Tolterodine. Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964183. [Zugriff am 05.03.2014].	A1, A5
3	WHO 2012. Study to Test the Efficacy and Safety of YM178 in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. NCT01604928. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01604928. [Zugriff am 05.03.2014].	A2, A6
4	WHO 2013. Post-marketing Study to Evaluate the Effect of Mirabegron on the Plasma Concentration of Tolterodine. NCT01964183. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01964183. [Zugriff am 05.03.2014].	A1, A5
5	WHO 2013. A randomized controlled trial for beta agonist on ulolithiasis patients associated with overactive bladder. JPRN-UMIN000010553. Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010553. [Zugriff am 05.03.2014].	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-206 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-206 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-044 (DRAGON)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung von YM178 OCAS auf die Wirksamkeit bei Patienten mit überaktiver Blase.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, doppelblinde, double-dummy, randomisierte, parallel gruppierte, Placebo- und aktiv-kontrollierte, in Europa durchgeführte Studie der Phase IIb. Eingeschlossene Patienten durchliefen zunächst eine einfachblinde, zweiwöchige Placebo run-in-Periode, gefolgt von einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, 12-wöchigen Behandlungs-Periode. Es gab insgesamt 6 Besuche: Besuch 1 bei Einschluss, Besuch 2 (Baseline) nach der Placebo run-in-Periode und Besuche 3, 4, 5 und 6 in Woche 1, 4, 8 und 12 Wochen der doppelblinden Behandlung. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die Ausschlusskriterien nicht erfüllten wurden im Verhältnis 2:2:2:2:2:1 zu YM178 OCAS 25 mg qd, 50 mg qd, 100 mg qd, 200 mg qd, Placebo oder Tolterodin SR 4 mg qd randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (03.02.2006)** wurde fertiggestellt, bevor der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde. **Amendment 2 (19.07.2006)** war ein lokales Amendment, welches nur Deutschland betraf. Die randomisierten Patienten in Deutschland füllten in der ersten Woche der doppelblinden Behandlung (von Besuch 2 bis Besuch 3) das Mikitions-Tagebuch zwei Mal am Tag aus und maßen ihren Puls zwei Mal am Tag (3 konsekutive Messungen). Ausführlichere Vitalzeichen-Messungen wurden von Patienten in der ersten Woche der doppelblinden Behandlung unternommen, die eine mittlere Pulsfrequenz von >90 Schlägen pro Minute (bpm) bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen hatten (Durchschnitt von 6 Messungen pro Tag, basierend auf den dreifachen Morgen- und Nachmittag-Messungen). Diese Patienten führten ihre Vitalzeichen-Kontrolle (je drei Mal am Morgen und am Nachmittag) für eine weitere Woche fort bis Tag 14 (inklusive). Während dieser Zeit hatten die Patienten bei einem Puls von >100 bpm ihren Prüfarzt via Telefon zu verständigen, um ein entsprechendes Follow-Up des Prüfarztes zu gewährleisten. Zudem wurden Patienten mit einer Pulsrate von >100 bpm an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (Durchschnitt von 6 Messungen pro Tag basierend auf den dreifachen Messungen am Morgen und am Nachmittag) von der Studie ausgeschlossen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** *Bei Studieneinschluss* 1. Männliche oder weibliche Patienten älter als 18 Jahre 2. Unterschriebene Einwilligungserklärung wurde eingeholt 3. Patient ist gewillt und in der Lage das Miktions-Tagebuch und den Fragebogen korrekt auszufüllen

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Symptome der überaktiven Blase (Hohe Miktionsfrequenz und imperativer Harndrang mit oder ohne Inkontinenz) für ≥3 Monate *Bei Randomisierung* 5. Patient musste eine Miktionsfrequenz im Durchschnitt von≥8 Mal in 24 Stunden während der 3-tägigen Miktionstagebuch-Periode haben 6. Patient musste mindestens 3 Episoden von imperativem Harndrang mit oder ohne Inkontinenz (Grad 3 oder 4) während der 3-tägigen Miktions-Tagebuch-Periode haben 7. Patient musste immer noch alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien vom Besuch 1 erfüllen **Ausschlusskriterien:** *Bei Studieneinschluss* 1. Patientinnen, die während der Studie stillen, schwanger sind oder vorhaben schwanger zu werden oder gebärfähige Patientinnen, die sexuell aktiv sind und keine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung praktizieren (Methoden mit einem Fehlerquotient von < 1% pro Jahr). Der Schwangerschaftstest (beta- humanes Choriongonadotropin [beta-HCG] im Serum) muss bei gebärfähigen Frauen bei dem Besuch 1 negativ sein. 2. Klinisch signifikante Blasenentleerungs-Obstruktion (nach Ermessen des Prüfarztes) 3. Signifikante post-void-residual (PVR) (PVR >200 mL) 4. Patienten mit signifikanter Stress-Inkontinenz oder einer gemischten Stress-/Drang-Inkontinenz, bei der Stress der Hauptauslöser war, festgestellt von dem Prüfarzt (bei weiblichen Patienten bestätigt durch einen Husten-Provokations-Test) 5. Patienten mit einem Dauerkatheter oder einem intermittierenden Selbstkatheterismus 6. Patienten mit diabetischer Neuropathie 7. Patienten mit Evidenz für einen symptomatischen Harnwegsinfekt, eine chronische Entzündung wie interstitielle Cystitis, Blasensteine, vorangegangene Becken-Strahlentherapie oder vorangegangene oder bestehende maligne Erkrankung der Beckenorgane 8. Patienten mit unkontrolliertem Engwinkelglaukom, Harnverhalt oder Magenentleerungsstörung, schwerer Colitis Ulcerosa, toxischem Megakolon, Myasthenia gravis oder jeglicher anderen medizinischer Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes gegen den Einsatz von Anticholinergika sprechen 9. Patienten, die eine nicht-medikamentöse Behandlung erhalten haben, inklusive Elektrostimulations-Therapie (Blasentraining und Beckenbodentraining, welches mehr als 1 Monat vor Einschluss in die Studie begonnen hat, kann fortgeführt werden) 10. Verwendung von Medikamenten, die dazu gedacht waren, Harninkontinenz zu behandeln, wie im Studienprotokoll aufgelistet, welches in Appendix 14.1.1 angehängt ist

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Hypersensitivität gegen Tolterodin, anderen Anticholinergika, Mirabegron, anderen ß-AR-Agonisten, Laktose oder jegliche andere inaktive Inhaltsstoffe 12. Klinisch signifikante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Krankheiten innerhalb von 6 Monaten vor Besuch 1, wie Myokardinfarkt, unkontrollierte Angina, signifikante ventrikuläre Arrhythmie, Sinus-Tachykardie, Herzversagen (NYHA Klasse II/IV), orthostatische Hypotension, Schlaganfall und unkontrollierte Hypertension indiziert durch einen SBP ≥160 mmHG und/oder DBP ≥100 mmHG. Zusätzlich werden Patienten mit einer Herzfrequenz von <45 und >100 bpm ausgeschlossen. 13. Patienten mit einer klinisch signifikanten Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes gegen einen Einschluss in die Studie spricht 14. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung (90 Tage in UK) an einer klinischen Studie teilgenommen haben. 15. Patienten, die bei der Astellas Gruppe oder bei einem Studienzentrum angestellt sind oder für eine dritte Partei, die mit der Studie in Verbindung steht, arbeiten. *Bei Randomisierung* 16. Patienten, die das Miktions-Tagebuch nicht nach den Vorgaben ausgefüllt haben 17. Patienten mit einem im Miktions-Tagebuch festgehaltenem durchschnittlichem täglichem Gesamt-Urinvolumen von > 3000 mL 18. Klinisch signifikante Erhebung der Serum Kreatinin- oder Leberenzyme angezeigt durch Kreatinin > 150 mmol/L, Aspartat-Aminotranserase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) >2 Mal der Obergrenze des Normbereichs, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) >3 Mal der Obergrenze des Normbereichs und/oder abnormale Serum Gesamt-Bilirubin (wie in Besuch 1-Proben untersucht oder in alternativen Probenahmen innerhalb von 4 Wochen vor Besuch 1) 19. EKG bei Besuch 1 zeigt ein QTc-Intervall >470 msec, Patienten mit Risikofaktoren für Torsades de Pointes (NYHA II-IV – siehe oben, Hypokalemien, familiär verlängertes QT-Syndrom) und Patienten, die eine Begleitmedikation mit QT-verlängernden Medikamenten erhalten 20. Jegliches anderes klinisch signifikantes abnormales EKG, welches aus Sicht des Prüfarztes gegen einen Einschluss in die Studie spricht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale und multizentrische Studie, die in Europa durchgeführt wurde.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	• **Gruppe 1 (YM178 OCAS 25 mg qd):** 1 Tablette YM178 OCAS 25 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 100 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 200 mg und 1 Placebo-Kapsel Tolterodine SR 4 mg.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	• **Gruppe II (YM178 OCAS 50 mg qd):** 1 Tablette YM178 OCAS 50 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 100 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 200 mg und 1 Placebo-Kapsel Tolterodine SR 4 mg. • **Gruppe III (YM178 OCAS 100 mg qd):** 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 25 mg oder 50 mg, 1 Tablette YM178 OCAS 100 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 200 mg und 1 Placebo-Kapsel Tolterodine SR 4 mg. • **Gruppe IV (YM178 OCAS 200 mg qd):** 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 25 mg oder 50 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 100 mg, 1 Tablette YM178 OCAS 200 mg und 1 Placebo-Kapsel Tolterodine SR 4 mg. • **Gruppe V (Tolterodine SR 4 mg qd):** 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 25 mg oder 50 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 100 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 200 mg und 1 Kapsel Tolterodine SR 4 mg. • **Gruppe VI (Placebo):** 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 25 mg oder 50 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 100 mg, 1 Tablette matching Placebo YM178 OCAS 200 mg und 1 Placebo-Kapsel Tolterodine SR 4 mg.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Ziel:** Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung von YM178 OCAS auf die Wirksamkeit bei Patienten mit überaktiver Blase. **Sekundäre Ziele:** • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit einer einmal täglichen Dosierung mit YM178 OCAS bei Patienten mit überaktiver Blase • Vergleich der Wirksamkeit von YM178 OCAS mit Tolterodine SR 4 mg qd • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von YM178 OCAS mit Tolterodine SR 4 mg qd • Sammlung von Populations-PK-Daten bei Patienten mit überaktiver Blase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden die Zielkriterien nicht mehr geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basiert auf den Annahmen einer einseitigen Varianzanalyse, um einen Unterschied zwischen Placebo und den verschiedenen YM178 OCAS Dosierungen bzgl. des primären Endpunkts (Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen/24 Stunden) zu erkennen. Folgende Annahmen wurden getroffen: mittlere Änderung nach 12 Wochen sind -1,2 (Placebo), -1,7 (25mg), -1,9 (50mg), -2,1 (100mg), -2,2 (200mg); bei einer Varianz der Mittelwerte von 0,126 und einer gemeinsamen Standardabweichung von 2,7 sind jeweils 140 Patienten in den 5 Gruppen notwendig, um auf dem α=0,05-Niveau bei

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Power von 80% einen Unterschied zu erkennen. Für den Tolterodin-Arm wird eine Fallzahl von 70 Patienten angenommen. Somit sollten Daten von 770 Patienten auswertbar sein; plus einer Drop-Out-Rate von 10% im Studienverlauf und von 20% während der Run-In-Phase sollten 1070 Patienten eingeschlossen werden, um 856 Patienten zu randomisieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung durch interaktives Spracherkennungssystem (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:2:2:2:2:1 Randomisierung, keine Zentrumsstratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung durch interaktives Spracherkennungssystem (IVRS). Behandlungszuteilung wurde in einem Umschlag verwahrt und konnte im Notfall geöffnet werden. Studienmedikation wurde double-dummy verabreicht. Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	In der zweiwöchigen Placebo run-in Periode waren nur die Patienten verblindet. Die Behandlungs-Periode wurde dann doppelblind durchgeführt, sodass weder Patienten noch Prüfärzte die Zuteilung kannten.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden einmal täglich oral verabreicht (double-dummy).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**primärer Endpunkt**: Die Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen/24 Std zum jeweils letzten vorliegenden Tagebucheintrag im Vergleich zu Studienbeginn wird durch eine Kovarianzanalyse ausgewertet. Die Analyse ermöglicht einen paarweisen Vergleich zwischen den YM178 OCAS Dosierungen und Placebo. Das primäre Modell für die Analyse beinhaltet einen festen Effekt für die Behandlung (Placebo und YM178 OCAS Dosierungen), einer Kovariate für die Baseline-Werte und einem Zentrums- oder Ländereffekt (je nach Datenlage). Tolterodin diente nur zur Kontrolle und wurde nicht in die primäre Analyse einbezogen. Hierzu wurden sekundär weitere Modelle gerechnet. **Sekundäre Endpunkte:** Analyse des primären Endpunkts zu jedem Studienzeitpunkt (analog zu oben). Analyse der im Folgenden aufgeführten sekundären Endpunkte (zum jeweils letzten vorliegenden Wert sowie zu jedem Studienzeitpunkt): Änderung seit Studienbeginn in der/des mittleren • Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 Std (Grad 3-4) • Anzahl der Inkontinenz-Episoden/24 Std • Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden/24 Std • Entleerungsvolumens pro Miktion • Grads des imperativen Harndrangs • Anzahl der Nykturie-Episoden/24 Std • Summe des Symptom Score des ICIQ-OAB Fragebogens • Summe des Lebensqualitätsscores des ICIQ-OAB Fragebogens, speziell auch der Frage 28 des ICIQ-OAB Responderanalysen bzgl. Miktionen, Inkontinenz, imperativer Harndrang und Nykturie
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen waren a priori für den primären Endpunkt geplant: • dranginkontinente vs. gemischt inkontinente vs. kontinente Patienten • vorbehandelte vs. nicht vorbehandelte Patienten • Alter (< vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) randomisiert:** • Placebo: 169 • YM178 OCAS 25 mg qd: 169 • YM178 OCAS 50 mg qd: 169 • YM178 OCAS 100 mg qd: 169 • YM178 OCAS 200 mg qd: 167 • Tolterodin 4 mg qd: 85 **b) tatsächlich behandelt:** • Placebo: 169 • YM178 OCAS 25 mg qd: 169 • YM178 OCAS 50 mg qd: 169 • YM178 OCAS 100 mg qd: 168 • YM178 OCAS 200 mg qd: 167 • Tolterodin 4 mg qd: 85 **c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt** • Placebo: 166 • YM178 OCAS 25 mg qd: 167 • YM178 OCAS 50 mg qd: 167 • YM178 OCAS 100 mg qd: 168 • YM178 OCAS 200 mg qd: 166 • Tolterodin 4 mg qd: 85
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 12.04.2006 (erster Patient eingeschlossen) Ende: 26.03.2007 (letzte Patientenvisite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 12-wöchigen randomisierten Phase.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

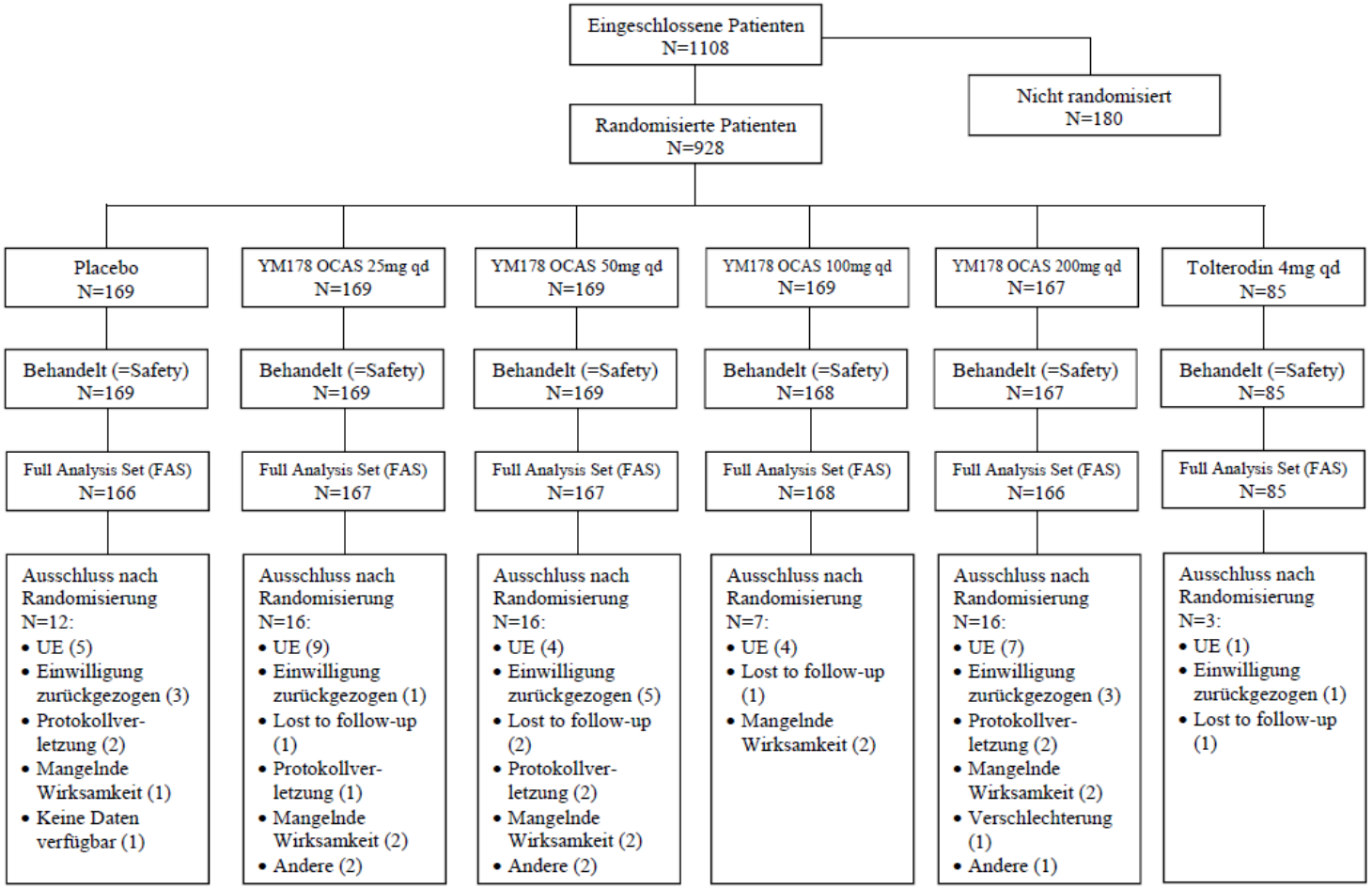


Abbildung 40 (Anhang): Flow-Chart der Phase IIb-Studie 178-CL-044 (DRAGON)

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-046 (SCORPIO)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Mirabegron 50 mg qd und Mirabegron 100 mg qd im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, parallel gruppierte, randomisierte, Placebo- und aktiv-kontrollierte Studie bei weiblichen und männlichen Patienten älter als 18 Jahre mit Symptomen der überaktiven Blase (Hohe Miktionsfrequenz und imperativer Harndrang mit oder ohne Inkontinenz) von mindestens 3 Monaten. Nach dem Screening (Tag -21 bis Tag -14) wurden die Patienten in eine 2-wöchige, einfach-blinde, Placebo run-in Periode eingeschrieben, die mit Baseline endete (Woche 0). Nach Beendigung der Placebo run-in Periode wurden die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die Ausschlusskriterien nicht erfüllten für 12 Wochen im Verhältnis 1:1:1:1 zu Placebo, Mirabegron 50 mg, Mirabegron 100 mg oder Tolterodin SR 4 mg qd randomisiert. Die randomisierte, doppelt-blinde, Placebo und aktiv-kontrollierte, 12-wöchige Behandlungs-Periode bestand aus Besuchen zu Woche 4, 8, 12 und einem 30-Tage Follow-Up Telefon-Kontakt oder Besuch.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (20.02.2008):**
		• Überarbeitung des Protokolls in Übereinstimmung mit den Kommentaren der „Division of Reproductive and Urologic Products“ nach einer speziellen Bewertung des Protokolls um:
		  o Schwere Hypertonie zu definieren und Patienten mit schwerer Hypertonie bei Screening und Baseline auszuschließen;
		  o Den Ablaufplan und die Analysen von ambulanten, selbständigen Blutdruck-Messungen zu optimieren, damit sie mit der Literatur übereinstimmen;
		  o Kriterien für die Erfassung von Hypertonie als unerwünschtes Ereignis festzulegen;
		  o Einen spezifischen Unterschied zwischen Placebo- und aktive-kontrollierter Gruppe anzugeben und zu zeigen, dass die Studie adäquat gepowert war und
		  o Den Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Ansatz für fehlende Daten zusätzlich zu LOCF zu implementieren.
		• Hinzufügen einer Voraussetzung für Vitalwert-Messungen und hämatologischen und biochemischen Tests bei ungeplanten Besuchen;
		• Empfehlung, dass EKGs bei ungeplanten Besuchen durchgeführt werden sollen, falls vom Prüfarzt als notwendig erachtet;
		• Änderung der Basis für die Randomisierungs-Stratifizierung von Zentrum zu Land;
		• Klarstellung des Zeitintervalls während dessen eine therapiebedingte Nebenwirkung auftreten kann;
		• Klarstellung einer zulässigen Spanne von 30 bis 37 Tage nach

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 12 / Behandlungsende, in der das Follow-Up stattzufinden hat; • Anpassung der gesamten anzunehmenden Menge an Blut, die abgenommen werden soll von 84 mL zu 88 mL; und • Einarbeitung von administrativen Änderungen, Korrekturen und Klarstellungen inklusive einer Änderung des koordinierenden Prüfarztes. Die Änderungen des Protokolls haben stattgefunden bevor ein Patient eingeschlossen wurde. **Amendment 2 (11.08.2008):** • Weitere Klarstellung verbotener Medikationen; • Änderung bei den verbotenen Medikationen, um die Verwendung von Alpha-Blockern und 5-Alpha Reduktase-Inhibitoren zu klären; • Änderung der Methode für Multiplizitäts-Korrekturen für die durchschnittliche Anzahl an Inkontinenz-Episoden in 24 Stunden und • Einarbeitung von administrativen Änderungen, Korrekturen und Klarstellungen. Die Änderungen des Protokolls fanden nach dem Einschluss aller Patienten und vor Datenbank-Schluss statt. Das Amendment formalisierte Abläufe, welche zuvor an die Studienzentren kommuniziert wurden. **Amendment 3 (13.02.2009):** • Aktualisierung der statistischen Methoden (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Änderungen bei Multiplizitäts-Anpassungen und dem statistischen Modell/Methode für die Ko-primären und Haupt-sekundären Wirksamkeits-Variablen); • Einführung des Full Analysis Set Incontinence (FAS-I); • Hinzufügen eines unabhängigen Cardiovascular Adjudication-Komitees und • Hinzufügen einer separaten Zusammenfassung der kardiovaskulären Nebenwirkungen wie von dem Cardiovascular Adjudication-Komitee in der Sicherheits-Analyse zugesprochen. Die Änderungen des Protokolls fanden nach dem Einschluss aller Patienten und vor Datenbank-Schluss statt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien bei Screening:** • Weibliche und männliche Patienten älter als 18 Jahre. • Einholung einer IRB-/IEC-anerkannten schriftlichen Einwilligungserklärung und Datenschutz-Bestimmung nach jeweiligem nationalem Recht von dem Patient oder eines gesetzlichen Vertreters vor jeglichem studienbezogenen Vorgang (inklusive Absetzen unerlaubter Medikation, falls zutreffend). • Patient war in der Lage das Miktions-Tagebuch zu führen und die Fragebögen korrekt auszufüllen. • Patient hatte Symptome der überaktiven Blase (Hohe Miktionsfrequenz und imperativer Harndrang mit oder ohne Inkontinenz) für mindestens 3 Monate.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschlusskriterien bei Baseline: • Patient hatte im Durchschnitt mindestens 8 Mal in 24 Stunden während der 3-Tage-Miktions Tagebuch-Periode eine Miktion. • Patient hatte mindestens 3 Mal während der 3-Tage-Miktions Tagebuch-Periode imperativen Harndrang (Grad 3 oder 4) mit oder ohne Inkontinenz. • Patient erfüllt immer noch alle Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien von dem Screening-Besuch. **Ausschlusskriterien bei Screening:** • Patientinnen, die während der Studie stillen, schwanger sind oder vorhaben schwanger zu werden oder gebärfähige Patientinnen, die sexuell aktiv sind und keine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung praktizieren (Methoden mit einem Fehlerquotient von < 1% pro Jahr). Der Schwangerschaftstest (beta-humanes Choriongonadotropin [beta-HCG] im Serum) muss bei gebärfähigen Frauen bei dem Screening-Besuch negativ sein. • Patienten mit einer klinisch signifikanten Blasenentleerungs-Obstruktion mit der Gefahr eine Harnverhalt zu erleiden (nach Ermessen des Prüfarztes). • Patienten mit signifikanter Stress-Inkontinenz oder einer gemischten Stress-/Drang-Inkontinenz, bei der Stress der Hauptauslöser war, festgestellt von dem Prüfarzt (bei weiblichen Patienten bestätigt durch einen Husten-Provokations-Test). • Patienten mit einem Dauerkatheter oder einem intermittierenden Selbstkatheterismus. • Patienten mit diabetischer Neuropathie. • Patienten mit Evidenz für einen symptomatischen Harnwegsinfekt, eine chronische Entzündung wie interstitielle Cystitis, Blasensteine, vorangegangene Becken-Strahlentherapie oder vorangegangene oder bestehende maligne Erkrankung der Beckenorgane. • Patienten mit unkontrolliertem Engwinkelglaukom, Harn- oder Magenretention, schwerer Colitis Ulcerosa, toxischem Megakolon, Myasthenia gravis oder jeglicher anderen medizinischer Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes gegen den Einsatz von Anticholinergika sprechen. • Patienten, die eine nicht-medikamentöse Behandlung erhalten haben, inklusive Elektrostimulations-Therapie (Blasentraining und Beckenbodentraining, welches mehr als 30 Tage vor Einschluss in die Studie begonnen hat, kann fortgeführt werden). • Patienten, die Medikamente eingenommen haben, die dazu gedacht waren die überaktive Blase zu behandeln oder die laut Protokoll verboten sind. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie verbotene Medikamente einnahmen und wenn sie sich nicht in einem laut Protokoll spezifizierten Zustand befanden. • Patienten mit schwerer Hypertonie, definiert als durchschnittlicher systolischer Blutdruck im Sitzen von ≥ 180 mm Hg und/oder einem durchschnittlichen diastolischen Blutdruck von ≥ 110 mm Hg. • Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Hypersensitivität gegen Tolterodin, anderen Anticholinergika, Mirabegron, anderen beta-AR-Agonisten oder irgendeinen der anderen inaktiven

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Inhaltsstoffe. • Patienten mit einer klinisch signifikanten Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes gegen einen Einschluss in die Studie spricht. • Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Screening (90 Tage in UK) ein Studienmedikament verabreicht bekommen haben. • Patienten, die bei der Astellas Gruppe oder bei einem Studienzentrum angestellt sind oder für eine dritte Partei, die mit der Studie in Verbindung steht, arbeiten. **Ausschlusskriterien bei Baseline:** • Patienten mit einem im 3-Tages Miktions-Tagebuch festgehaltenem durchschnittlichem täglichem Gesamt-Urinvolumen von > 3000 mL. • Patienten, die aus Sicht des Prüfarztes in den Screeing-Proben klinisch signifikante Erhöhungen bei Laborwerten hatten (z.B. Serum Kreatinin > 150 umol/L, Aspartat-Aminotranserase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) >2 Mal der Obergrenze des Normbereichs oder Gamma-Glutamyltransferase (GGT) >3 Mal der Obergrenze des Normbereichs). • Patienten mit schwerer Hypertonie, definiert als durchschnittlicher systolischer Blutdruck im Sitzen von ≥ 180 mm Hg und/oder einem durchschnittlichen diastolischen Blutdruck von ≥ 110 mm Hg. • Patienten mit einem abnormalen EKG, welches aus Sicht des Prüfarztes gegen einen Einschluss in die Studie spricht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multinationale, multizentrische Studie wurde in 189 Zentren in 27 Ländern in der EU (Österreich, Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Dänemark, Finland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Niederlande, Polen, Rumänien, Slowakei, Spanien, Schweden und Großbritannien) und Nicht-EU (Australien, Weißrussland, Norwegen, Island, Russland und Schweiz) durchgeführt; Sponsor: Astellas Pharma Europe B.V., Leiderdorp, Niederlande.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Einfachblinde Placebo run-in-Phase (2 Wochen):** • Placebo 1 x täglich **Doppelblinde Behandlungs-Phase (12 Wochen):** • Mirabegron 50 mg 1 x täglich eine Tablette • Mirabegron 100 mg 1 x täglich eine Tablette • Tolterodin 4 mg SR 1 x täglich eine Kapsel • Matching Placebo (entweder 1 x täglich eine Tablette oder 1 x täglich eine Kapsel)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	**Primäres Ziel:** Untersuchung der Wirksamkeit von Mirabegron 50 mg qd und Mirabegron 100 mg qd im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase. **Sekundäre Ziele:** • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Mirabegron 50 mg qd und Mirabegron 100 mg qd im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase. • Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirabegron mit

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Tolterodin SR 4 mg qd bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden die Zielkriterien nicht mehr geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl richtet sich nach den beiden ko-primären Endpunkten: Anzahl Miktionen/24Stunden und Anzahl Inkontinenzepisoden/24 Stunden. Eine Fallzahl von 362 Patienten pro Gruppe ist nötig, um mit 90% Power eine Reduktion der Miktionen um 0,7 zwischen Mirabegron (50 und/oder 100mg) und Placebo bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen. Die Zahlen basieren auf Dunnett's Test und einer Standardabweichung von 2,7. Bei der Annahme, dass 65% der Patienten in zum Inkontinenzkollektiv zählen (Schätzung aus Studie 178-CL-044), liefern 234 Patienten eine Power von 97% auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5% (nichtparametrisch). Unter der Voraussetzung einer positiven Korrelation der beiden ko-primären Endpunkte (Spearman Rang Korrelation: 0,31) liegt die gesamte Power für obige Annahmen bei 87-90%. Bei einer Drop-Out-Rate von 15% im Studienverlauf und von 20% während der Run-In-Phase sollten insgesamt 2160 Patienten eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung durch elektronische Randomisierungslisten (Cenduit Interactive Response Technology (CIRT) System)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1:1:1 Randomisierung, Stratifizierung nach Ländern
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale	Zentrale Randomisierung durch elektronische Randomisierungslisten (Cenduit Interactive Response Technology (CIRT) System). Behandlungszuteilung war elektronisch im CIRT System hinterlegt und konnte im Notfall geöffnet werden, jeglicher Zugriff auf die Zuteilungsnummern wurde automatisch dokumentiert. Studienmedikation wurde double-dummy verabreicht. Geheimhaltung war gewährleistet.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der Placebo run-in-Periode waren die Patienten bezogen auf die Identifikation des Studienmedikaments verblindet. Während der Behandlungs- und Follow-up-Periode waren der Prüfarzt, das Studienzentrum, Personal, Patienten und der Sponsor bezogen auf die Identifikation der Zuweisung der randomisierten Medikamente verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden einmal täglich oral verabreicht (double-dummy).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**primäre Endpunkte:** Die Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen/24 Std zum jeweils letzten vorliegenden Tagebucheintrag im Vergleich zu Studienbeginn wird durch eine Kovarianzanalyse ausgewertet. Die Analyse ermöglicht einen paarweisen Vergleich zwischen den YM178 OCAS Dosierungen bzw. Tolterodin und Placebo. Das primäre Modell für die Analyse beinhaltet feste Effekte für die Behandlung, Geschlecht und Region sowie eine Kovariate für die Baseline-Werte. Die Änderung der mittleren Anzahl von Inkontinenzepisoden/24 Std zum jeweils letzten vorliegenden Tagebucheintrag im Vergleich zu Studienbeginn wird durch eine stratifizierte Rang-Kovarianzanalyse ausgewertet. Die Analyse ermöglicht einen paarweisen Vergleich zwischen den YM178 OCAS Dosierungen bzw. Tolterodin und Placebo. Das primäre Modell für die

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse beinhaltet Kovariaten für die nach Baseline standardisierten Rangzahlen und Geschlecht sowie Region als Stratum. **Wichtige Sekundäre Endpunkte (key secondary endpoints):** Analyse der beiden primären Endpunkte nach Woche 4 (analog zu oben); sowie Kovarianzanalyse für den Endpunkt der „Änderung des Entleerungsvolumens pro Miktion“ zum jeweils letzten vorliegenden Tagebucheintrag im Vergleich zu Studienbeginn. Um den Fehler 1. Art auf dem 0,05%-Niveau zu kontrollieren wird eine hierarchische Testprozedur angewandt (stepwise parallel gatekeeping procedure)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen waren a priori für die primären Endpunkte und Sicherheitsauswertung geplant: • Alter • Geschlecht • Ethnische Zugehörigkeit • Region (nicht für Safety-Auswertung)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) randomisiert:** • Placebo: 497 • Mirabegron 50 mg: 497 • Mirabegron 100 mg: 498 • Tolterodin SR 4 mg: 495 **b) tatsächlich behandelt:** • Placebo: 494 • Mirabegron 50 mg: 493 • Mirabegron 100 mg: 496 • Tolterodin SR 4 mg: 495 **c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt** • Placebo: 480 • Mirabegron 50 mg: 473 • Mirabegron 100 mg: 478 • Tolterodin SR 4 mg: 475
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe Flow-Chart

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 28.04.2008 (Beginn Screening) Ende: 24.03.2009 (letzter Patientenbesuch)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 12-wöchigen randomisierten Phase.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

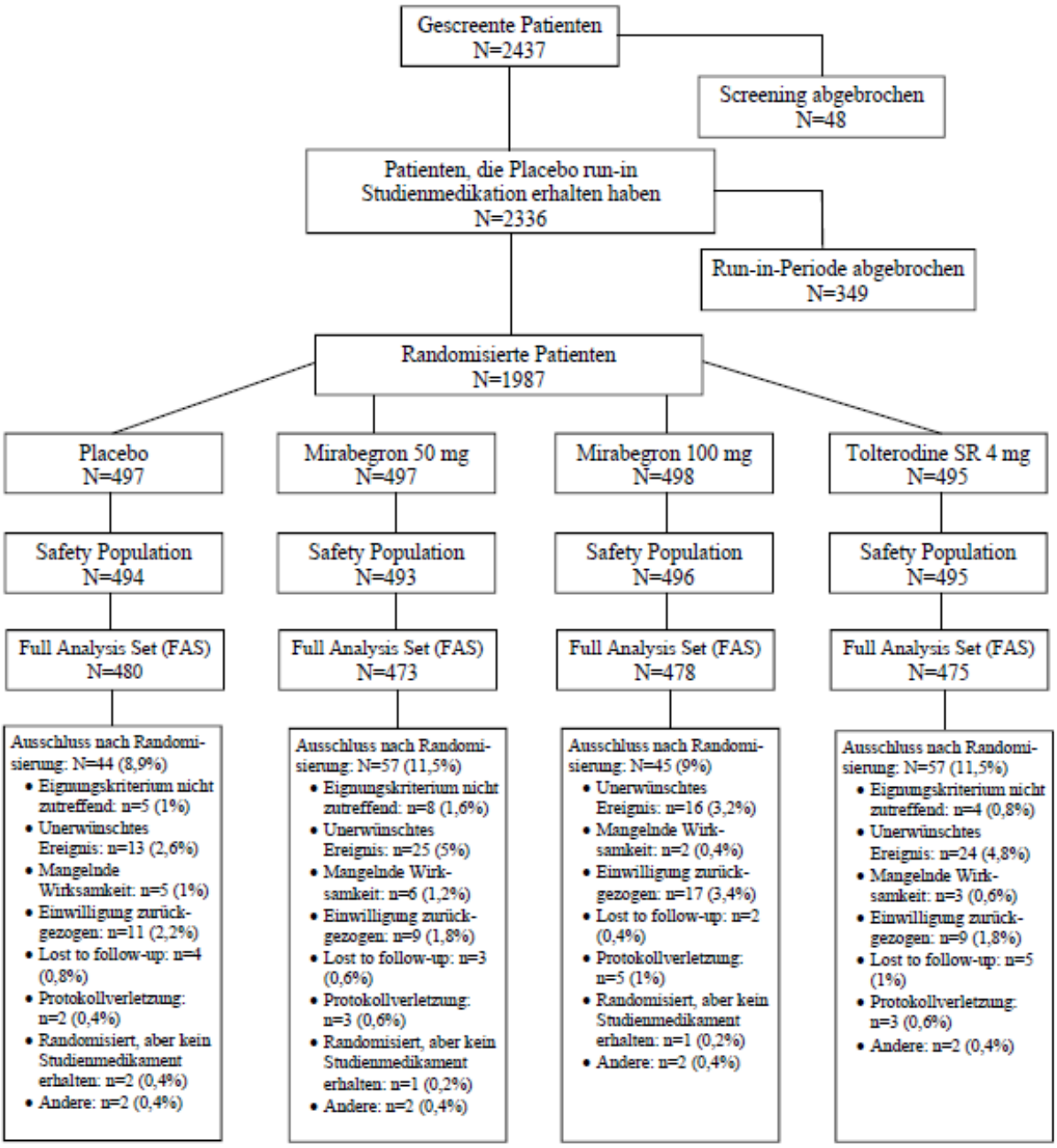


Abbildung 41 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-046 (SCORPIO)

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-048

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Ziele der Studie waren folgende: • Untersuchung der Wirksamkeit (Überlegenheit gegenüber Placebo) basierend auf der Änderung der mittleren Anzahl an Miktionen innerhalb von 24 Stunden, der Sicherheit und der Pharmakokinetik von YM178 bei Patienten mit überaktiver Blase, die YM178 50 mg, Tolterodin-Tartrat 4 mg oder Placebo für 12 Wochen oral verabreicht bekommen. • Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von YM178 mit der von anderen Komparatoren, Tolterodin-Tartrat, ohne das Testen auf Nicht-Unterlegenheit von YM178.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und Tolterodin-Tartrat-kontrollierte, parallel-gruppierte Studie der Phase III. Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Änderungen nach Studienbeginn vorgenommen, wodurch die Studienergebnisse betroffen waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** *Vorläufige Aufnahme* 1. Patienten jeden Geschlechts, die nicht stationär aufgenommen sind und mindestens 20 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung waren 2. Andauernde Symptome der überaktiven Blase für mindestens 24 Wochen vor dem Start der run-in-Periode 3. Fähigkeit, ohne Hilfe zur Toilette zu laufen und selbst das Urinvolumen zu bestimmen 4. Patient hat persönlich seine schriftliche Einwilligung abgegeben *Formelle Aufnahme (Randomisierung)* 5. Durchschnittlich mindestens 8 Miktionen in 24 Stunden und Vorliegen mindestens einer der folgenden Konditionen (bestätigt durch die Einträge im 3-Tages-Miktionstagebuch vor der run-in-Periode): o Mindestens durchschnittlich 1 imperativer Harndrang in 24 Stunden o Mindestens durchschnittlich 1 Dranginkontinenz-Episode in 24 Stunden **Ausschlusskriterien:**

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorläufige Aufnahme 1. Patient hatte keine Dranginkontinenz vor Einwilligung 2. Definitive Diagnose einer Stressinkontinenz (nur Symptome einer Stressinkontinenz) 3. Symptome, die nahe legen, dass eine überaktive Blase nur vorrübergehend vorliegt (z.B. von Medikamenten hervorgerufen oder psychogen) 4. Komplikationen einer Harnwegsinfektion (z.B. Prostatitis oder Zystitis), Harnsteine (z.B. ureteral, urethral oder vesikale Steine) und/oder interstitielle Zystitis; oder frühere, rezidivierende Harnwegsinfektion (mindestens 3 Episoden innerhalb von 24 Wochen vor Einwilligung) 5. Komplikation von Blasen- oder Prostatatumoren, oder frühere solche Tumore 6. Bestätigung eines Residual-Volumen von mindestens 100 mL nach dem Entleeren, gemessen bei Besuch 1. Oder Patient hat eine obstruktive Erkrankung der unteren Harnwege (z.B. benigne Prostatahyperplasie (BPH)) 7. Patient hat Medikamente (z.B. α1-Blocker) zur Behandlung einer obstruktiven Erkrankung der unteren Harnwege innerhalb von 4 Wochen vor Start der run-in-Periode verabreicht bekommen 8. Patienten mit einem Dauerkatheter oder einem intermittierenden Selbstkatheterismus 9. Patienten, die eine die Harnwegfunktion beeinträchtigende Strahlentherapie bekommen haben oder eine Thermotherapie gegen BPH 10. Patient unterzog sich innerhalb von 24 Wochen vor der run-in-Periode einer chirurgischen Therapie (z.B. TURP oder Laser-Therapie), die die Harnwegfunktion potentiell beeinträchtigen konnte 11. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Start der run-in-Periode eine nicht-medikamentöse Behandlung erhalten haben, inklusive Elektrostimulations-Therapie (z.B. interferentiale Niedrigfrequenztherapie oder Magnetstimulations-Therapie), Biofeedback, Blasentraining oder Beckenbodentraining 12. Patienten mit akuter zerebrovaskuläre Krankheit, ernsthafter kardiovaskulärer Krankheit (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, unkontrollierte Angina Pectoris oder ernsthafte Arrhythmie) oder klinisch signifikanter orthostatischer Hypotension innerhalb von 24 Wochen vor Start der run-in-Periode 13. Patienten mit unkontrollierter Hypertension (SBP ≥180 mmHG und/oder DBP ≥110 mmHG im Sitzen, gemessen bei Besuch 1) 14. Patienten mit einer Herzfrequenz von <50 oder >110 bei Besuch 1 15. Patienten, bei denen Anticholinergika kontraindiziert sind (z.B. Harnverhalt, Engwinkelglaukom mit unkontrolliertem Augeninnendruck, Darmlähmung, Magen- oder Darmatonie oder Myasthenia Gravis) 16. Ernste, klinisch signifikante Herz-, Leber-, Nieren-, Immun-, Lungenerkrankung etc. oder Tumorerkrankungen (ausgenommen sind Patienten, die keine Behandlung gegen die Tumorerkrankung erhalten haben und Patienten, die innerhalb von 5 Jahren vor Start

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der run-in-Periode kein Rezidiv hatten) 17. Hypersensitivität gegen ß-Rezeptor-Agonisten und Anticholinergika 18. Patienten, die innerhalb von 12 Wochen vor Einwilligung ein anderes Prüfmedikament verabreicht bekommen haben 19. Patienten, die bereits zuvor YM178 zu Prüfzwecken erhalten haben 20. Schwangere Frauen, stillende Frauen oder Frauen, die vor haben während der Studie schwanger zu werden (ein Schwangerschaftstest musste bei gebärfähigen Frauen durchgeführt werden) 21. Patienten, die aus anderen Gründen aus Sicht des Prüfarztes als nicht geeignet für die Studie gelten *Formelle Aufnahme (Randomisierung)* 22. Polyurie mit einem mittleren täglichen Miktionsvolumen von mehr als 3000 mL am Tag (bestätigt durch das Patiententagebuch vor Behandlung) 23. Bestätigung eines Residual-Volumens von mindestens 100 mL nach dem Entleeren, gemessen bei Besuch 2. Oder Patient hat eine obstruktive Erkrankung der unteren Harnwege (z.B. benigne Prostatahyperplasie (BPH)) 24. Patienten mit unkontrollierter Hypertension (SBP ≥180 mmHG und/oder DBP ≥110 mmHG im Sitzen, gemessen bei Besuch 2) 25. Patienten mit einer Herzfrequenz von <50 oder >110 bpm bei Besuch 2 26. Irgendeines der Folgenden, das bei den Tests bei Besuch 1 galt: o EKG-Abnormalitäten, die ein EKG-Bild erzeugten, die den Patienten als ungeeignet für die Studie einstuften o AST (GOT) oder ALT (GPT) 2,5 Mal größer als die Obergrenze des Normbereichs (oder 100 IU/L) o Kreatinin ≥2,0 mg/dL 27. Patienten, die aus anderen Gründen aus Sicht des Prüfarzt als nicht geeignet für die Studie gelten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, die in Japan durchgeführt wurde und an der 93 Institutionen teilgenommen haben. Sponsor der Studie: Astellas Pharma Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Run-in-Periode (einfachblind):** • 1 YM178 Placebo-Tablette und 1 Tolterodin-Tartrat-Placebo-Kapsel (insgesamt 1 Tablette und 1 Kapsel) einmal täglich oral verabreicht für 2 Wochen nach dem Frühstück **Behandlungs-Periode (doppelblind):** • YM178 50 mg Gruppe: 1 YM178-Tablette und 1 Tolterodin-Tartrat-Placebo-Kapsel (insgesamt 1 Tablette und 1 Kapsel) einmal täglich oral verabreicht für 12 Wochen nach dem Frühstück • Tolterodin-Tartrat 4 mg Gruppe: 1 YM178-Placebo-Tablette und 1 Tolterodin-Tartrat 4 mg Kapsel (insgesamt 1 Tablette und 1 Kapsel) einmal täglich oral verabreicht für 12 Wochen nach dem Frühstück • Placebo-Gruppe: 1 YM178-Placebo-Tablette und 1 Tolterodin-Tartrat-Placebo-Kapsel (insgesamt 1 Tablette und 1 Kapsel) einmal täglich oral verabreicht für 12 Wochen nach dem Frühstück
6	Zielkriterien	

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die Ziele der Studie waren folgende: • Untersuchung der Wirksamkeit (Überlegenheit gegenüber Placebo) basierend auf der Änderung der mittleren Anzahl an Miktionen innerhalb von 24 Stunden, der Sicherheit und der Pharmakokinetik von YM178 bei Patienten mit überaktiver Blase, die YM178 50 mg, Tolterodin-Tartrat 4 mg oder Placebo für 12 Wochen oral verabreicht bekommen. • Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von YM178 mit der von anderen Komparatoren, Tolterodin-Tartrat, ohne das Testen auf Nicht-Unterlegenheit von YM178.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Beginn der Studie wurden keine relevanten Änderungen der Zielkriterien mehr vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl richtet sich nach den beiden Endpunkten: Anzahl Miktionen/24Stunden und Anzahl Inkontinenzepisoden/24 Stunden. Eine Fallzahl von 137 Patienten pro Gruppe ist nötig, um mit 90% Power eine Reduktion der Anzahl der Miktionen um 0,94 (aufgrund Phase II Studienergebnisse) zwischen Mirabegron (50 mg) und Placebo bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen. Die Zahlen basieren auf einer Standardabweichung von 2,4. Für die Analyse des sekundären Endpunkts (Änderung Anzahl der Inkontinenzepisoden) sind nach Simulationsergebnissen 180 Patienten pro Gruppe nötig, um mit 90% Power eine Reduktion um 0,56 zu erkennen. Bei der Annahme, dass 60% der Patienten in zum Inkontinenzkollektiv zählen, sind daher 300 Patienten pro Gruppe nötig. Unter Annahme einer angemessenen Drop-Out-Rate sollten insgesamt 990 Patienten (330 pro Gruppe) eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung durch „Randomisierungsmanager“
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung	1:1:1 Randomisierung

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Zentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung; Behandlungszuteilung wurde in einem Umschlag verwahrt und konnte im Notfall geöffnet werden. Studienmedikation wurde double-dummy verabreicht. Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der Placebo run-in-Periode waren die Patienten bezogen auf die Identifikation des Studienmedikaments verblindet. Während der Behandlungs- und Follou-up-Periode waren die Prüfärzte, die Patienten, die Pflegekräfte und die Ergebnisauswerter bezogen auf die Identifikation der Zuweisung der randomisierten Medikamente verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden einmal täglich oral verabreicht (double-dummy).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der	**primärer Endpunkt:** Die Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen/24 Std zum jeweils letzten

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	vorliegenden Tagebucheintrag im Vergleich zu Studienbeginn wird primär mittels eines Zweistichproben-T-Tests ausgewertet. **Sekundäre Endpunkte:** Analyse der sekundären Endpunkte: • Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 Std • Anzahl der Inkontinenz-Episoden/24 Std • Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden/24 Std • Entleerungsvolumens pro Miktion • Anzahl der Nykturie-Episoden/24 Std • Lebensqualität: Domain Score des King's Health Questionnaire mittels Zweistichproben-T-Tests und Wilcoxon Rangsummentests für den Vergleich gegenüber Placebo.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen waren a priori für den primären Endpunkt und einige sekundäre Endpunkte (Inkontinenz-Episoden, Dranginkontinenz-Episoden, Entleerungsvolumen, Nykturie-Episoden) geplant: • Alter • Geschlecht • Inkontinenz bei Baseline • Schweregrad der ÜAB • Art der Inkontinenz • Körpergewicht
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	**a) randomisiert:** • Placebo: 381 • YM178 50 mg: 380 • Tolterodin 4 mg: 378 **b) tatsächlich behandelt:** • Placebo: 379 • YM178 50 mg: 379 • Tolterodin 4 mg: 375 **c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt** • Placebo: 368 • YM178 50 mg: 369 • Tolterodin 4 mg: 368

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 24.07.2009 (Einschluss erster Patient) Ende: 15.02.2010 (letzter Patientenbesuch)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 12-wöchigen randomisierten Phase.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

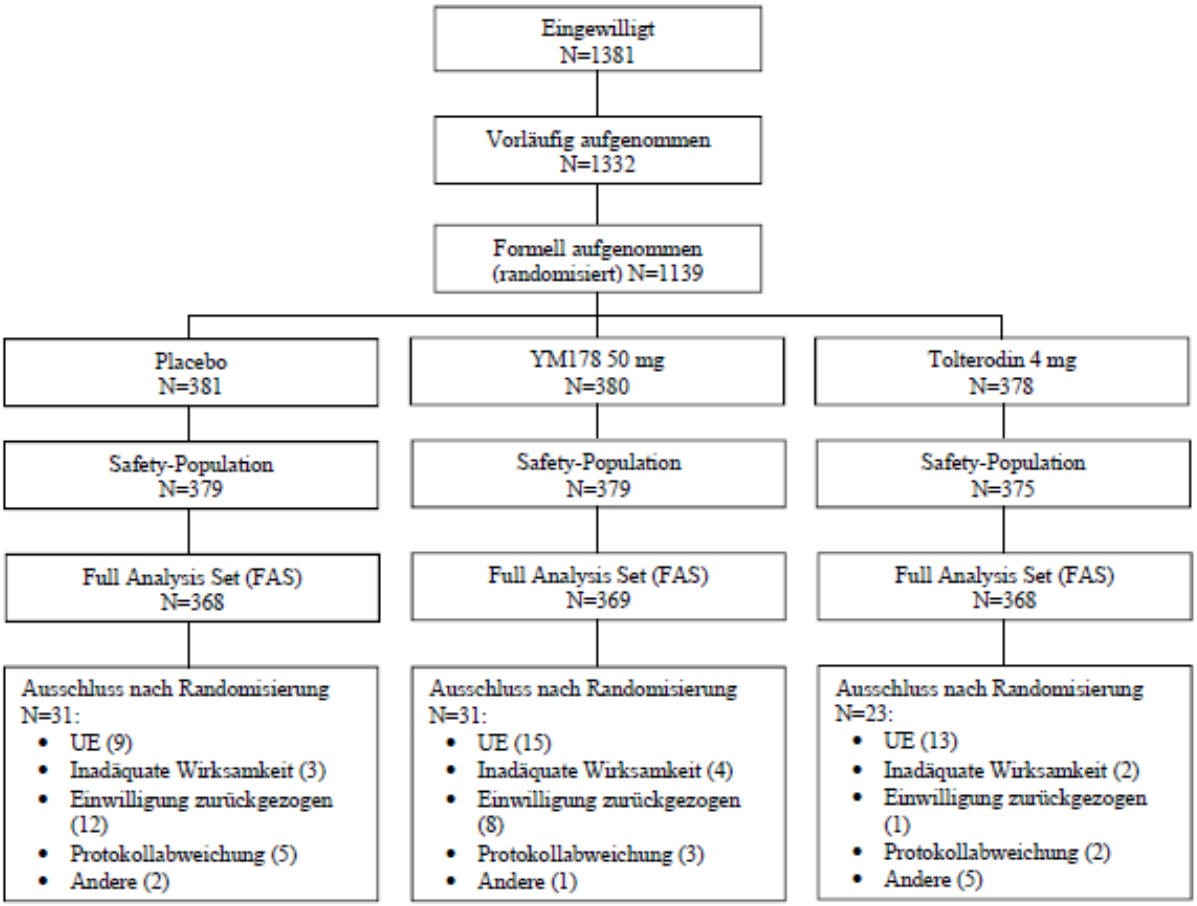


Abbildung 42 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-048

Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-049 (TAURUS)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Langzeit-Behandlung mit Mirabegron (50 mg qd und 100 mg qd) bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, parallel-gruppierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III. Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen einfachblinden Placebo run-in-Periode gefolgt von einer 12-monatigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Behandlungsperiode. Nach dem Screening (Tag -21 bis Tag -14) wurden die Patienten in die 2-wöchige Placebo run-in-Periode eingeschlossen, die mit Baseline endete (Woche 0). Nach Abschluss der der Placebo run-in-Periode wurden die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die Ausschlusskriterien nicht erfüllten im Verhältnis 1:1:1 zu Mirabegron 50 mg, Mirabegron 100 mg oder Tolterodin ER 4 mg randomisiert und erhielten die Therapie für 12 Monate.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (20.02.2008):**
		• Überarbeitung des Protokolls in Übereinstimmung mit den Kommentaren der „Division of Reproductive and Urologic Products“ nach einer speziellen Protokoll-Bewertung der 12-wöchigen Wirksamkeits-Studien (178-CL-046 und 178-CL-047):
		  o Definition und Hinzufügen „schwerer Hypertension“ als Ausschlusskriterium beim Screening und bei Baseline
		  o Optimierung des Ablaufs der ambulanten, selbständigen Blutdruck-Messung und-Analyse, um mit der Literatur übereinzustimmen
		  o Gewährleisten einer spezifischen Richtlinie, wann und wann nicht klinische unerwünschte Ereignisse bezogen auf Hypertension berichtet werden, um konsistent beim Berichten von UEs zu sein
		• Hinzufügen einer Voraussetzung von Vitalzeichen-Messungen bei ungeplanten Besuchen
		• Änderung der Randomisations-Stratifikation von Zentrum zu Land
		• Anpassung der gesamten Menge an Blut, die während der Studie entnommen wird
		• Kleinere administrative Änderungen
		Amendment 2 (08.042008):
		• Änderung der Häufigkeit der Schwangerschafts-Tests als Antrag der zentralen US IRB, sodass Schwangerschafts-Test jede 3 Monate bei gebärfähigen Frauen, die in US-Zentren eingeschlossen waren, durchzuführen waren
		Amendment 3 (11.08.2008):
		• Administrative Änderungen, Korrekturen und Klarstellungen
		• Klarstellung der verbotenen Medikamente (z.B. Anticholinergika

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Antispasmodika waren zu verbieten, egal für welche Indikation sie eingesetzt wurden) • Änderung der eingeschränkten Medikamente (z.B. Hinzufügen von Alpha-Blockern und 5-Alpha Reduktase-Inhibitoren zur Liste der eingeschränkten Medikamente) **Amendment 4 09.12.2008):** • Änderung der Kontakt-Details für die 24 Stunden SUE-Berichterstattung zur Azneimittelsicherheit • Administrative Änderungen und Korrekturen bezüglich Konsistenz • Änderung des Ablaufs der Beurteilungen um alle in den USA durchgeführten Schwangerschafts-Tests zu reflektieren • Überarbeitung der Risiko-Nutzen-Bewertung, um den Bezug zu dem Placebo-Arm zu entfernen • Änderung des Ablaufs der Beurteilungen, um Urinanalysen bei zusätzlichen Besuchen bei Monat 1, Monat 6 und Monat 12 einzufügen • Änderung der Laboruntersuchung bei Urinanalysen • Klarstellung der Timelines und Anzahl an Patienten, die in die Interims-Analyse einzubeziehen waren • Klare Definition des Studien-Designs, wie der Einschluss zu enden hat und Spezifikation, dass Patienten, die von 178-CL-046 oder 178-CL-047 in diese Studie übergehen, dies innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten (follow-up) Besuch vollzogen haben müssen • Korrektur des Stratifikations-Prozesses, um mit dem originalen Protokoll konsistent zu sein. Diese Information wurde fälschlicherweise von Zentrum in Land im Amendment 1 geändert. Seit Beginn der Studie blieb der Prozess der Zentrumsstratifikation unverändert. **Amendment 5 (22.012009):** • Einholung weiterer Vitalzeichen-Informationen (Blutdruck und Puls) mittels einer 24-stündigen Observations-Periode unter Bedingungen, die der normalen täglichen Aktivität so ähnlich wie möglich sind. ABPM-Untersuchungen wurden in einer Subpopulation der Studie 3 Mal erhoben (Baseline [Besuch 2], Monat 6 [Besuch 5] und Monat 12 [Besuch 7]). Es mussten bis zu 300 Patienten aus ungefähr 60 Zentren in den USA rekrutiert werden, um an den ABPM-Untersuchungen teilzunehmen. **Amendment 6 (29.05.2009):** • Änderung des Berichtens von kardiovaskulären Events durch Spezifikation einer separaten Zusammenfassung von kardiovaskulären Events entschieden durch das Adjudikations-Komitee • Änderung der Studienorganisation durch Spezifikation der Errichtung eines unabhängigen Adjudikations-Komitees und Definition dessen Rolle • Bereitstellung zusätzlicher Information bezüglich der Anzahl an Patienten, die Mirabegron während dessen Entwicklung verabreicht bekommen haben • Bereitstellung weiterer Informationen bezüglich der

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nebenwirkungen von Tolterodin • Aktualisierung des Datums der Tolterodin-Packungsbeilage • Änderung der erwarteten Anzahl an eingeschlossenen Patienten • Änderung der Definition eines SUE, um vor der Unterschrift der Einwilligung geplante Operationen auszuschließen **Amendment 6A (29.06.2009):** Zweck dieses Amendments war alle in Amendment 6 erwähnten Änderungen in ein Protokoll für ABPM-Zentren einzufügen (Amendment 5). In Amendment 6 wurde ABPM versehentlich vergessen. **Amendment 7 (05.03.2010):** • Aktualisierung von Änderungen beim Personal (Namen und Titel), Hinzufügen von Abkürzungen zur Liste der Abkürzungen und Korrektur der Blutdruck-Luftmanschettengröße-Messung • Korrektur von Text bezüglich welche Arten an SUEs und Todesursachen von dem unabhängigen Adjudikations-Komitee bewertet werden • Hinzufügen von standardisierten Texten bezüglich Patientenversicherung • Aktualisierung der statistischen Methoden, inklusive: o Zeitintervalle für die Analyse von Sterbetafeln, Klarstellung des Denominators bei der Berechnung von Prozentzahlen für jedes Zeitintervall und zusätzliche Details bezüglich Daten-Präsentation o Klarstellung der Baseline o Beschreibung der „last observation carried forward“ (LOCF)-Methode o Hinzufügen von Standardfehlern und Quartilen für bestimmte primären und sekundären Analyse-Variablen o Details der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen o Beschreibung der Kaplan-Meier-Plots und –Schätzungen o Löschen geplanter Interims-Analysen o Text bezüglich des Umgangs mit fehlenden Daten und Fenstern • Aktualisierung der zu analysierenden Populationen, inklusive: o Hinzufügen des FAS-I Analysis Set o Entfernen des Per Protocol Set o Klarstellung des Safety Analysis Set (SAF)
	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien bei Screening:** 1. Weibliche und männliche Patienten älter als 18 Jahre. 2. Einholung einer IRB-/IEC-anerkannten schriftlichen Einwilligungserklärung und Datenschutz-Bestimmung nach jeweiligem nationalem Recht von dem Patient oder eines gesetzlichen Vertreters vor jeglichem studienbezogenen Vorgang (inklusive Absetzen unerlaubter Medikation, falls zutreffend). 3. Patient war in der Lage das Miktions-Tagebuch zu führen und die Fragebögen korrekt auszufüllen.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Patient hatte Symptome der überaktiven Blase (Hohe Miktionsfrequenz und imperativer Harndrang mit oder ohne Inkontinenz) für mindestens 3 Monate. **Einschlusskriterien bei Baseline:** 1. Patient hatte im Durchschnitt mindestens 8 Mal in 24 Stunden während der 3-Tage-Miktions Tagebuch-Periode eine Miktion. 2. Patient hatte mindestens 3 Mal während der 3-Tage-Miktions Tagebuch-Periode imperativen Harndrang (Grad 3 oder 4) mit oder ohne Inkontinenz. 3. Patient erfüllt immer noch alle Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien von dem Screening-Besuch. **Ausschlusskriterien bei Screening:** 1. Patientinnen, die während der Studie stillen, schwanger sind oder vorhaben schwanger zu werden oder gebärfähige Patientinnen, die sexuell aktiv sind und keine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung praktizieren (Methoden mit einem Fehlerquotient von < 1% pro Jahr). Der Schwangerschaftstest (beta-humanes Choriongonadotropin [beta-HCG] im Serum) musste bei gebärfähigen Frauen bei dem Screening-Besuch negativ sein. 2. Patienten mit einer klinisch signifikanten Blasenentleerungs-Obstruktion mit der Gefahr einen Harnverhalt zu erleiden (nach Ermessen des Prüfarztes). 3. Patienten mit signifikanter Stress-Inkontinenz oder einer gemischten Stress-/Drang-Inkontinenz, bei der Stress der Hauptauslöser war, festgestellt von dem Prüfarzt (bei weiblichen Patienten bestätigt durch einen Husten-Provokations-Test). 4. Patienten mit einem Dauerkatheter oder einem intermittierenden Selbstkatheterismus. 5. Patienten mit diabetischer Neuropathie. 6. Patienten mit Evidenz für einen symptomatischen Harnwegsinfekt, eine chronische Entzündung wie interstitielle Cystitis, Blasensteine, vorangegangene Becken-Strahlentherapie oder vorangegangene oder bestehende maligne Erkrankung der Beckenorgane. 7. Patienten mit unkontrolliertem Engwinkelglaukom, Harn- oder Magenretention, schwerer Colitis Ulcerosa, toxischem Megakolon, Myasthenia gravis oder jeglicher anderen medizinischer Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes gegen den Einsatz von Anticholinergika sprechen. 8. Patienten, die eine nicht-medikamentöse Behandlung erhalten haben, inklusive Elektrostimulations-Therapie (Blasentraining und Beckenbodentraining, welches mehr als 30 Tage vor Einschluss in die Studie begonnen hat, kann fortgeführt werden). 9. Patienten, die Medikamente eingenommen haben, die dazu gedacht waren die überaktive Blase zu behandeln oder die laut Protokoll, Appendix 1, Part A verboten sind. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie sich nicht in einem laut Protokoll, Appendix 1, Part B spezifizierten Zustand für die Einnahme von eingeschränkten Medikamenten befanden. 10. Patienten mit schwerer Hypertonie, definiert als durchschnittlicher systolischer Blutdruck im Sitzen von ≥ 180 mm Hg und/oder einem durchschnittlichen diastolischen Blutdruck von ≥ 110 mm Hg.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Hypersensitivität gegen Tolterodin, anderen Anticholinergika, Mirabegron, anderen beta-AR-Agonisten oder irgendeinen der anderen inaktiven Inhaltsstoffe. 12. Patienten mit einer klinisch signifikanten Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes gegen einen Einschluss in die Studie spricht. 13. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Besuch 1/Screening (90 Tage in UK für alle klinischen Studien, außer 178-CL-046) irgendein Studienmedikament verabreicht bekommen haben. 14. Patienten, die bei der Astellas Gruppe oder bei einem Studienzentrum angestellt sind oder für eine dritte Partei, die mit der Studie in Verbindung steht, arbeiten. **Ausschlusskriterien bei Baseline:** 1. Patienten mit einem im 3-Tages Miktions-Tagebuch festgehaltenem durchschnittlichem Gesamt-Urinvolumen von > 3000 mL. 2. Patienten mit Serum Kreatinin >150 umol/L, Aspartat-Aminotranserase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) >2 Mal der Obergrenze des Normbereichs oder Gamma-Glutamyltransferase (GGT) >3 Mal der Obergrenze des Normbereichs, untersucht in den Screening-Proben und aus Sicht des Prüfarztes als klinisch signifikante Laborwerte betrachtet. 3. Patienten mit schwerer Hypertonie, definiert als durchschnittlicher systolischer Blutdruck im Sitzen von ≥ 180 mm Hg und/oder einem durchschnittlichen diastolischen Blutdruck von ≥ 110 mm Hg. 4. Patienten mit einem abnormalen EKG, welches aus Sicht des Prüfarztes gegen einen Einschluss in die Studie sprach.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie, die an 306 Zentren durchgeführt wurde, darunter in 181 Zentren in Europa, 97 Zentren in den USA, 18 Zentren in Kanada, 6 Zentren in Südafrika und 4 Zentren in Australien/Neuseelnad; Sponsor: Astellas Pharma Europe B.V. (APEB); Koordinierendes Prüfzentrum: Prof. C. R. Chapple, B.Sc, MD, FRCS, (Urol), FEBU, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Rd, Sheffield United Kingdom [UK]; Monitoring: PPD (Wilmington, North Carolina, US) in Nord-Amerika und ICON Clinical Research Ltd., Dublin, Ireland außerhalb von Nord-Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Mirabegron 50 mg-Arm:** • 1 Mirabegron 50 mg-Tablette einmal täglich • 1 Mirabegron 100 mg-Placebo-Tablette einmal täglich • 1 Tolterodin ER 4 mg- Placebo-Kapsel einmal täglich **Mirabegron 100 mg-Arm:** • 1 Mirabegron 50 mg-Placebo-Tablette einmal täglich • 1 Mirabegron 100 mg-Tablette einmal täglich • 1 Tolterodin ER 4 mg-Placebo-Kapsel einmal täglich **Tolterodin ER 4 mg-Arm:** • 1 Mirabegron 50 mg-Placebo-Tablette einmal täglich • 1 Mirabegron 100 mg-Placebo-Tablette einmal täglich • 1 Tolterodin ER 4 mg-Kapsel einmal täglich

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Langzeit-Behandlung mit Mirabegron (50 mg qd und 100 mg qd) bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase. Sekundäre Ziele der Studie waren die Untersuchung der Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung mit Mirabegron (50 mg qd und 100 mg qd) bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase und der Vergleich der Langzeit-Sicherheit und –Wirksamkeit von Mirabegron zu Tolterodin ER 4 mg qd bei der Behandlung von Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant ca. 2500 Patienten in diese Langzeitstudie einzuschließen, ohne konkrete Berechnungen zur Fallzahl anzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung durch elektronische Randomisierungslisten (Cenduit Interactive Response Technology (CIRT) System)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1:1 Randomisierung, Zentrumsstratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Zentrale Randomisierung durch elektronische Randomisierungslisten (Cenduit Interactive Response Technology (CIRT) System). Behandlungszuteilung war elektronisch im CIRT System hinterlegt und konnte im Notfall geöffnet werden, jeglicher Zugriff auf die Zuteilungsnummern wurde automatisch dokumentiert. Studienmedikation wurde double-dummy verabreicht. Geheimhaltung war gewährleistet.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der Placebo run-in-Periode waren die Patienten bezogen auf die Identifikation des Studienmedikaments verblindet. Während der Behandlungs-Periode waren die Prüfärzte, das Prüzentrums-Personal, die Patienten, der Sponsor und die Vertreter des Sponsors bezogen auf die Identifikation der Zuweisung der randomisierten Medikamente verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden einmal täglich oral verabreicht (double-dummy).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**primärer Endpunkt:** Inzidenz und Schweregrad der unerwünschten Ereignisse, die während der Studiendurchführung aufgetreten sind. **Sekundäre Endpunkte:** Analyse der sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit: • Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 Std • Anzahl der Inkontinenz-Episoden/24 Std • Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden/24 Std • Entleerungsvolumens pro Miktion • Anzahl der Nykturie-Episoden/24 Std

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Lebensqualität mittels Kovarianzanalysen und ggf. Responderanalysen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen waren a priori für die Analyse der Sicherheit/Verträglichkeit geplant: • Alter • Geschlecht • Ethnische Zugehörigkeit •
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) randomisiert:** • Mirabegron 50 mg: 815 • Mirabegron 100 mg: 824 • Tolterodin ER 4 mg: 813 **b) tatsächlich behandelt:** • Mirabegron 50 mg: 812 • Mirabegron 100 mg: 820 • Tolterodin ER 4 mg: 812 **c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt** • Mirabegron 50 mg: 789 • Mirabegron 100 mg: 802 • Tolterodin ER 4 mg: 791
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 25.04.2008 (erster Patient eingeschlossen) Ende: 06.05.2010 (letzter Patientenbesuch)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 12-monatigen randomisierten Phase.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

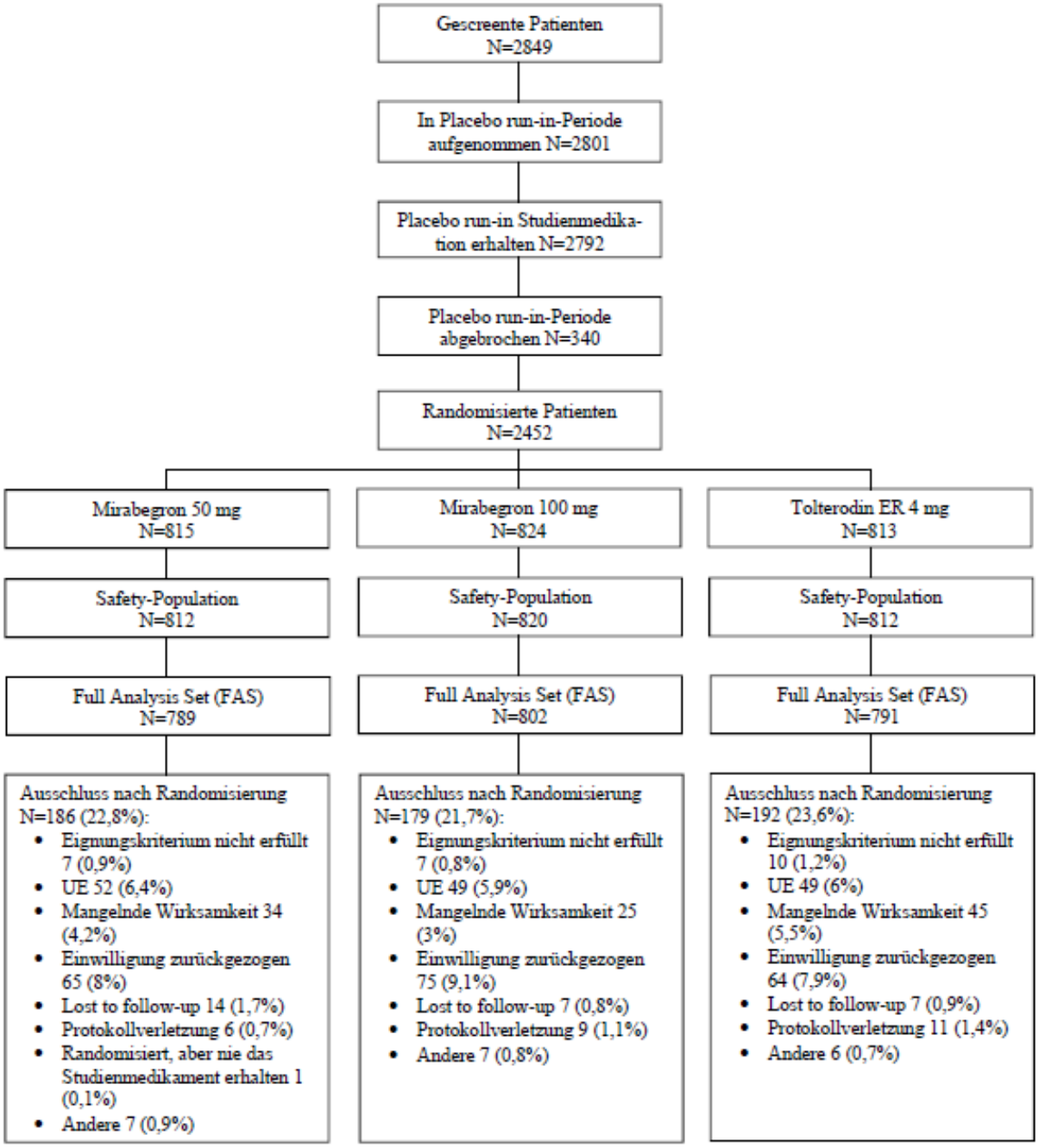


Abbildung 43 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-049 (TAURUS)

Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 178-CL-090

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie hatte zum Ziel die Wirksamkeit von Mirabegron 50 mg einmal täglich gegen Placebo zu untersuchen und die Sicherheit und Pharmakokinetik von Mirabegron bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase zu untersuchen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirabegron wurde zusätzlich gegen die von Tolterodin SR 4 mg einmal täglich, dem Referenz-Medikament, ohne einen Nicht-Unterlegenheits-Test verglichen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und Tolterodin-kontrollierte, parallel gruppierte Studie der Phase III. Die Periode der Verabreichung der Studienmedikamente umfasste insgesamt 14 Wochen, inklusive 2 Wochen für Placebo während der ru-in-Periode (run-in Placebo) und 12 Wochen für das Studienmedikament während der Behandlungs-Periode (doppelblindes Studienmedikament). Nach der 2-wöchigen Placebo run-in-Periode wurden geeignete Patienten im Verhältnis 1:1:1 zu einer der drei Behandlungsgruppen (Mirabegron 50 mg-Gruppe, Tolterodin SR 4 mg-Gruppe oder Placebo-Gruppe) randomisiert. Nach Beendigung der Behandlung mit dem doppelblinden Studienmedikament wurde die Sicherheit des Medikaments in einer 2-wöchigen Post-Behandlungs-Periode untersucht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (28.01.2010):** • Schreibfehler wurden korrigiert • Geplante Studienzentren und Land (Indien) wurden hinzugefügt • Die Sicherheits-Beurteilung für Besuch 5 war am letzten Tag der Verabreichung durchzuführen und nicht am Tag nach der letzten Verabreichung • Die Beschreibung der Methode um EKG-Daten zu analysieren wurde verdeutlicht • Die Beschreibung der Analyse der Pharmakokinetik, der erlaubten Spanne an Vitalzeichen-Messungen, der Methode für die Einholung der Patienten-Tagebücher und der King's Health Fragebogen-Daten und der Spezifikation der Quellendokumente wurde nachgebessert, um sie akkurater zu machen. • Die Beschreibung der Methode der Trasferierung von Daten, die bei der EKG-Beurteilung verwendet wurden, wurde verdeutlicht **Amendment 1 – Addendum 1 (01.10.2010):** • Die Studienperiode wurde verlängert • Schreibfehler wurden korrigiert **Amendment 1 – Addendum 2 (07.02.2011):** • Die Studienperiode wurde verlängert **Amendment 1 – Addendum 3 (22.02.2011):** • Eine Abkürzung, die nicht im Protokoll verwendet wurde, wurde aus der Liste der Abkürzungen gestrichen • Aufgrund einer Aktualisierung der FDA-Regelung wurde nicht

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nur der Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz-Abteilung von Astellas Pharma Europe B.V. der Zugang zu unverblindeten Informationen gewährleistet, sondern auch anderen relevanten Mitarbeitern, die in das Berichten von vermuteten, unerwarteten SUEs involviert waren
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** *Vorläufige Aufnahme* 1. Männlich oder weibliche Patienten, die nicht stationär aufgenommen sind und Zeitpunkt der Einwilligung das gesetzlich vorausgesetzte Mindestalter (regionsspezifisch) erreicht haben 2. Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase für mindestens 12 Wochen vor dem Start der run-in-Periode 3. Fähigkeit, ohne Hilfe zur Toilette zu laufen und selbst das Urinvolumen zu bestimmen 4. Die schriftliche Einwilligung wurde eingeholt *Randomisierung* 5. Patient mit durchschnittlich mindestens 8 Miktionen in 24 Stunden 6. Patient mit durchschnittlich mindestens einer Episode imperativen Harndrangs oder Dranginkontinenz in 24 Stunden **Ausschlusskriterien:** *Vorläufige Aufnahme* 1. Patient mit klar diagnostizierter Stressinkontinenz als Hauptsymptom (Patient mit gemischter (Stress- und Drang-) Inkontinenz konnte eingeschlossen werden) 2. Patient mit vorübergehenden Syptomen, die auf eine überaktive Blase hindeuten (medikamenten-induziert, psychogen etc.) 3. Patienten mit einer Harnwegsinfektion (z.B. Prostatitis oder Zystitis), Harnsteinen (z.B. ureterale-, urethrale- oder Blasensteine) und/oder interstitielle Zystitis; oder Patienten mit früherer, rezidivierender Harnwegsinfektion (mindestens 3 Episoden innerhalb von 24 Wochen vor Einwilligung) 4. Patienten mit Blasen- oder Prostatatumoren, oder mit früheren derartigen Tumoren 5. Patienten mit bestätigtem Residual-Volumen von mindestens 100 mL nach dem Entleeren, gemessen bei Besuch 1. oder Patienten mit einer klinisch signifikanten obstruktiven Erkrankung der unteren Harnwege (z.B. benigne Prostatahyperplasie (BPH)) 6. Patient nimmt oder hat folgende Medikamente eingenommen: • Alpha 1-AR Antagonisten: Startete, stoppte oder veränderte die Dosis innerhalb von 4 Wochen vor der run-in-Periode • Medikamente gegen Diabetes Insipidus (Desmopressin, Vasopressin): Startete, stoppte oder veränderte die Dosis innerhalb von 4 Wochen vor der run-in-Periode • Antidepressiva (selektive Serotonin Wiederaufnahme Inhibitoren [SSRIs] oder trizyklische Antidepressiva): Startete, stoppte oder veränderte die Dosis innerhalb von

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		13 Wochen vor der run-in-Periode • 5 Alpha Reduktase Inhibitoren: Startete, stoppte oder veränderte die Dosis innerhalb von 26 Wochen vor der run-in-Periode • Injektion von Capsaicin oder Resiniferatoxin in die Blase, Injektion von Botulinum Toxin in die Blasenmuskeln: Gegeben innerhalb von 26 Wochen vor der run-in-Periode 7. Patienten mit einem Dauerkatheter oder einem intermittierenden Selbstkatheterismus 8. Patienten, die eine die Harnwegfunktion beeinträchtigende Strahlentherapie bekommen haben oder eine Thermotherapie gegen BPH 9. Patient unterzog sich innerhalb von 24 Wochen vor der run-in-Periode einer chirurgischen Therapie (z.B. TURP, Laser-Therapie etc.), die die Harnwegfunktion potentiell beeinträchtigen könnte 10. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Start der run-in-Periode eine nicht-medikamentöse Behandlung erhalten haben, inklusive Neuromodulation (z.B. Elektrostimulations-Therapie, interferentiale Niedrigfrequenztherapie, Magentstimulations-Therapie etc.), Biofeedback, Blasentraining oder Beckenbodentraining 11. Patienten mit akuter zerebrovaskulärer Krankheit, ernsthafter kardiovaskulärer Krankheit (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, unkontrollierte Angina Pectoris, ernsthafte Arrhythmie etc.) oder klinisch signifikanter orthostatischer Hypotension innerhalb von 24 Wochen vor Start der run-in-Periode 12. Patienten mit unkontrollierter Hypertension (SBP ≥180 mmHG und/oder DBP ≥110 mmHG im Sitzen, gemessen bei Besuch 1) 13. Patienten mit einer Herzfrequenz von ≥110 oder <50 bpm bei Besuch 1 14. Patienten, bei denen Anticholinergika kontraindiziert sind (z.B. Harnverhalt, Engwinkelglaukom mit unkontrolliertem Augeninnendruck, Darmlähmung, Magen- oder Darmatonie, Myasthenia Gravis etc.) 15. Ernste, klinisch signifikante Herz-, Leber-, Nieren-, Immun-, Lungenerkrankung etc. oder Tumorerkrankungen (ausgenommen sind Patienten, die keine Behandlung gegen die Tumorerkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Start der run-in-Periode bekommen haben und Patienten, die nicht als rezidivierend gelten) 16. Hypersensitivität gegen Beta-AR-Agonisten und Anticholinergika 17. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Einwilligung ein anderes Prüfmedikament verabreicht bekommen haben 18. Patienten, die bereits zuvor Mirabegron erhalten haben 19. Schwangere Frauen, stillende Frauen oder Frauen, die vor haben während der Studie schwanger zu werden (ein Schwangerschaftstest musste bei gebärfähigen Frauen durchgeführt werden, außer bei Frauen, bei denen eine

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwangerschaft ausgeschlossen werden konnte, entweder durch a) eine frühere komplette Hysterektomie oder eine bilaterlae Oophorektomie oder b) Ausbleiben der Menstruation für mindestens 2 Jahre) 20. Patienten, die aus anderen Gründen aus Sicht des Prüfarzts als nicht geeignet für die Studie gelten *Randomisierung* 21. Polyurie mit einem mittleren täglichen Miktionsvolumen von mehr als 3000 mL am Tag (bestätigt durch das Patiententagebuch vor Behandlung) 22. Bestätigung eines Residual-Volumen ≥100 mL nach dem Entleeren, gemessen bei Besuch 2 oder Patient hat eine obstruktive Erkrankung der unteren Harnwege (z.B. benigne Prostatahyperplasie (BPH) etc.) 23. Patienten mit unkontrollierter Hypertension (SBP ≥180 mmHG und/oder DBP ≥110 mmHG im Sitzen, gemessen bei Besuch 2) 24. Patienten mit einer Herzfrequenz von ≥110 oder <50 bpm bei Besuch 2 25. Irgendeines der Folgenden, das bei den Tests bei Besuch 1 galt: • Klinisch signifikante EKG-Abnormalität, bewertet von einem Kardiologen von Quintiles • AST (GOT) oder ALT (GPT) 2,5 Mal größer als die Obergrenze des Normbereichs (oder 100 IU/L) • Kreatinin-Level im Blut ≥2,0 mg/dL 26. Patienten, die aus anderen Gründen aus Sicht des Prüfarzt als nicht geeignet für die Studie gelten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multinationale, multizentrische Studie wurde in 67 Zentren in insgesamt 4 asiatischen Ländern und Regionen durchgeführt, darunter in China (19 Zentren), Indien (8 Zentren), Korea (28 Zentren) und Taiwan (12 Zentren); Sponsor: Astellas Pharma Inc. (Tokyo, Japan); Zentrallabor: Quintiles East Asia Pte Ltd. (Singapore); Statistische Analysen: Quintiles Pty Limited (Sydney, Australia).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Mirabegron 50 mg-Arm:** • 1 Mirabegron 50 mg-Tablette einmal täglich • 1 Tolterodin SR 4 mg- Placebo-Kapsel einmal täglich **Tolterodin SR 4 mg-Arm:** • 1 Mirabegron 50 mg-Placebo-Tablette einmal täglich • 1 Tolterodin SR 4 mg-Kapsel einmal täglich **Placebo-Arm:** • 1 Mirabegron 50 mg-Placebo-Tablette einmal täglich • 1 Tolterodin SR 4 mg-Placebo-Kapsel einmal täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,	Die Studie hatte zum Ziel die Wirksamkeit von Mirabegron 50 mg einmal täglich gegen Placebo zu untersuchen und die Sicherheit und Pharmakokinetik von Mirabegron bei Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase zu untersuchen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirabegron wurde zusätzlich gegen die von Tolterodin SR

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	4 mg einmal täglich, dem Referezn-Medikament, ohne einen Nicht-Unterlegenheits-Test verglichen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl richtet sich nach dem primären Endpunkt Änderung der Anzahl Miktionen/24Stunden. Eine Fallzahl von 309 Patienten pro Gruppe ist nötig, um mit 90% Power eine Reduktion der Miktionen um 0,94 (aufgrund früherer Studienergebnisse) zwischen Mirabegron (50 mg) und Placebo bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen. Die Zahlen basieren auf einer Standardabweichung von 3,6. Unter Annahme einer angemessenen Drop-Out-Rate sollten insgesamt 345 Patienten pro Gruppe randomisiert werden. Unter der Annahme einer Drop-Out-Rate von 25% waehrend der Placebo-run-in-Phase sollten insgesamt 1380 Patienten rekrutiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung durch elektronische Randomisierungslisten (Cenduit Interactive Response Technology (CIRT) System)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1:1 Randomisierung, Zentrumsstratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Zentrale Randomisierung durch elektronische Randomisierungslisten (Cenduit Interactive Response Technology (CIRT) System). Behandlungszuteilung war elektronisch im CIRT System hinterlegt und konnte im Notfall geöffnet werden, jeglicher Zugriff auf die Zuteilungsnummern wurde automatisch dokumentiert. Studienmedikation

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	wurde double-dummy verabreicht. Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der 2-wöchigen Placebo run-in-Periode war die Studie einfach verblindet. In der 12-wöchigen Behandlungsperiode war die Studie doppelblind. Um die Verblindung zu gewährleisten wurde das doppelblinde Studienmedikament mittels einer doble-dummy-Methode verpackt, d.h. 1 Tablette und 1 Kapsel wurden pro Tag eingenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen wurden einmal täglich oral verabreicht (double-dummy).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**primärer Endpunkt:** Die Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen/24 Std zum jeweils letzten vorliegenden Tagebucheintrag im Vergleich zu Studienbeginn wird durch eine Kovarianzanalyse ausgewertet. Das primäre Modell für die Analyse beinhaltet feste Effekte für die Behandlung und Region sowie eine Kovariate für die Baseline-Werte. **Sekundäre Endpunkte:** Analyse der sekundären Endpunkte: • Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden/24 Std • Anzahl der Inkontinenz-Episoden/24 Std

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden/24 Std • Entleerungsvolumen pro Miktion • Anzahl der Nykturie-Episoden/24 Std • Lebensqualität: Domain Score des King's Health Questionnaire mittels Kovarianzanalyse (analog zu primärem Endpunkt); Responderanalysen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt und einige sekundäre Endpunkte (Inkontinenz-Episoden, Dranginkontinenz-Episoden, Entleerungsvolumen, Nykturie-Episoden) durchgeführt: • Alter • Geschlecht • Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) randomisiert:** • Mirabegron 50 mg: 372 • Tolterodin SR 4 mg: 377 • Placebo: 377 **b) tatsächlich behandelt:** • Mirabegron 50 mg: 366 • Tolterodin SR 4 mg: 371 • Placebo: 366 **c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt** **FAS lt. Analyse Studienbericht:** • Mirabegron 50 mg: 338 • Tolterodin SR 4 mg: 338 • Placebo: 323 **ITT lt. Analyse Dossier:** • Mirabegron 50 mg: 360 • Tolterodin SR 4 mg: 361 • Placebo: 353
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 21.12.2009 (Beginn Screening) Ende: 16.09.2011 (letzter Patientenbesuch)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 12-wöchigen randomisierten Phase.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

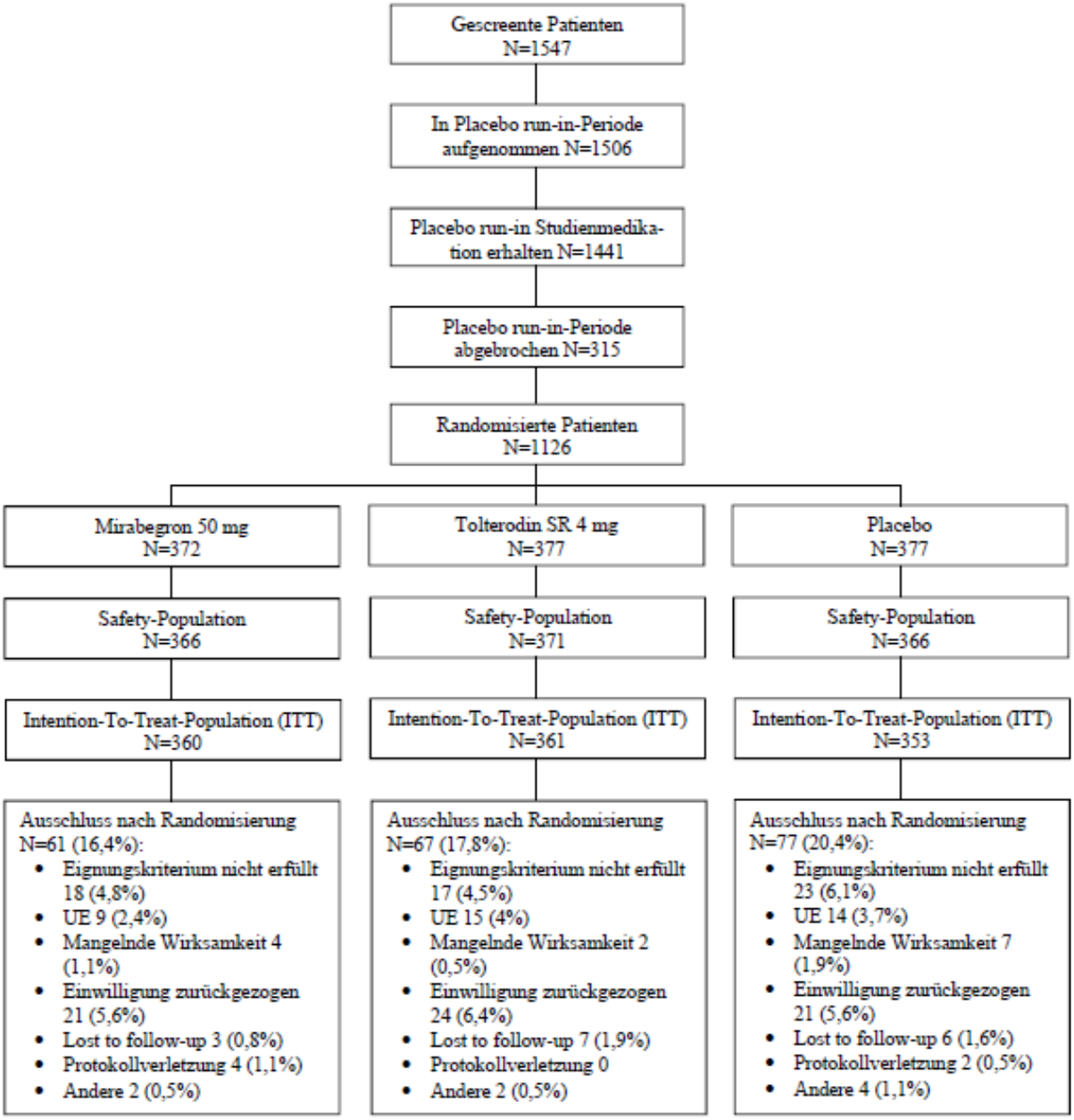


Abbildung 44 (Anhang): Flow-Chart der Studie 178-CL-090

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-044 (DRAGON)

Studie: 178-CL-044 (DRAGON)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu 178-CL-044 (Astellas Pharma Global Development Inc., 2011a)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Details zur Beurteilung der Randomisierung und Verblindung werden in den nachfolgenden Punkten dieses Bewertungsbogens bewertet und beschrieben.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient selbst ist bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Behandler ist bezüglich der konkreten Behandlung des Patienten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie, die neben der doppelblinde Zuteilung der Behandlungen und der Aufrechterhaltung der Verblindung über die gesamte Studiendauer auch keinerlei weitere Kriterien erkennen lässt, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das FAS ausgewertet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs sind jedoch

deutlich kleiner als 5% pro Behandlungsgruppe und auch die Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich dieser Differenz sind sehr gering. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkte:

- **Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkte:

- **Unerwünschte Ereignisse**
- **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**
- **Mortalität**
- **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:**
  - **Mundtrockenheit**
  - **Obstipation**
  - **Kopfschmerz**
  - **Harnwegsinfekt / Zystitis**
  - **Harnverhalt**
  - **Hypertonie**
  - **Kardiale Arrhythmie**
  - **Schwindel**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da der Arzt, der die Ereignisse zur Sicherheit /Verträglichkeit berichtet, ebenso wie der Patient bezüglich der konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Tabelle 4-212 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-046 (SCORPIO)

Studie: 178-CL-046 (SCORPIO)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu 178-CL-046 (Astellas Pharma Global Development Inc., 2011b)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Details zur Beurteilung der Randomisierung und Verblindung werden in den nachfolgenden Punkten dieses Bewertungsbogens bewertet und beschrieben.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient selbst ist bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Behandler ist bezüglich der konkreten Behandlung des Patienten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie, die neben der doppelblinde Zuteilung der Behandlungen und der Aufrechterhaltung der Verblindung über die gesamte Studiendauer auch keinerlei weitere Kriterien erkennen lässt, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das FAS ausgewertet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs sind jedoch deutlich kleiner als 5% pro Behandlungsgruppe und auch die Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich dieser Differenz sind sehr gering. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkte:

- **Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkte:

- **EQ-5D (visuelle Analogskala)**
- **OAB-q – Symptom Bother Score**
- **OAB-q – total HRQoL**
- **OAB-q – Krankheitsbewältigung**
- **OAB-q – Betroffenheit**
- **OAB-q – Schlaf**
- **OAB-q – Soziale Einschränkungen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline die entsprechenden Scores zur Lebensqualität erhoben hatten. Die Zahl der dadurch nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels LOCF ersetzt. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für die Endpunkte der Lebensqualität ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt:

- **PPBC Score**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline den entsprechenden Score zur Lebensqualität erhoben hatte. Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels LOCF ersetzt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung bei Baseline um eine spezielle Teilpopulation handelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline den entsprechenden Score zur

Lebensqualität erhoben hatte. Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels LOCF ersetzt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung bei Baseline um eine spezielle Teilpopulation handelt. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für diesen Endpunkt der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkte:

- **Unerwünschte Ereignisse**
- **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**
- **Mortalität**
- **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:**
  - **Mundtrockenheit**
  - **Obstipation**
  - **Kopfschmerz**
  - **Harnwegsinfekt / Zystitis**
  - **Harnverhalt**
  - **Hypertonie**
  - **Kardiale Arrhythmie**
  - **Schwindel**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da der Arzt, der die Ereignisse zur Sicherheit /Verträglichkeit berichtet, ebenso wie der Patient bezüglich der konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Tabelle 4-213 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-048

Studie: 178-CL-048

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu 178-CL-048 (Astellas Pharma Global Development Inc., 2010)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Details zur Beurteilung der Randomisierung und Verblindung werden in den nachfolgenden Punkten dieses Bewertungsbogens bewertet und beschrieben.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient selbst ist bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Behandler ist bezüglich der konkreten Behandlung des Patienten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie, die neben der doppelblinde Zuteilung der Behandlungen und der Aufrechterhaltung der Verblindung über die gesamte Studiendauer auch keinerlei weitere Kriterien erkennen lässt, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, und für diese Endpunkte ist das ITT-Prinzip eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkte:

- **Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkte:

- **King's Health Questionnaire – Allgemeine Gesundheit**
- **King's Health Questionnaire – Bedeutung der Inkontinenz**
- **King's Health Questionnaire – Einschränkungen im Alltag**
- **King's Health Questionnaire – Körperliche Einschränkungen**
- **King's Health Questionnaire – Soziale Einschränkungen**
- **King's Health Questionnaire – Persönliche Beziehungen**
- **King's Health Questionnaire – Gefühlszustand**
- **King's Health Questionnaire – Schlaf/Energie**
- **King's Health Questionnaire – Schweregrad/Peinlichkeit**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte werden durch den Patienten selbst erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des QOL-Kollektivs ausgewertet. Fehlende Werte nach Baseline wurden nicht mittels LOCF ersetzt. Die Zahl der nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für die Endpunkte der Lebensqualität ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkte:

- **Unerwünschte Ereignisse**
- **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**
- **Mortalität**
- **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:**
  - **Mundtrockenheit**
  - **Obstipation**
  - **Kopfschmerz**
  - **Harnwegsinfekt / Zystitis**
  - **Harnverhalt**
  - **Hypertonie**
  - **Kardiale Arrhythmie**
  - **Schwindel**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da der Arzt, der die Ereignisse zur Sicherheit /Verträglichkeit berichtet, ebenso wie der Patient bezüglich der konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Tabelle 4-214 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-049 (TAURUS)

Studie: 178-CL-049 (TAURUS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu 178-CL-049 (Astellas Pharma Global Development Inc., 2011c)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Details zur Beurteilung der Randomisierung und Verblindung werden in den nachfolgenden Punkten dieses Bewertungsbogens bewertet und beschrieben.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient selbst ist bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Behandler ist bezüglich der konkreten Behandlung des Patienten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten der beiden Vorgängerstudien 178-CL-046 und 178-CL-047, die eine dieser beiden Studien komplett (d.h. 12 Wochen Behandlungsdauer) durchlaufen hatten, erhielten die Möglichkeit, an dieser Studie nach einer *wash-out* Periode von 30 Tagen teilzunehmen. Der Anteil dieser Patienten an der Gesamtzahl der in die Studie 178-CL-049 randomisierten Patienten betrug reichlich 80%. Die restlichen ca. 20% der Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder zumindest nicht in vorhergehenden Mirabegron-Studien vorbehandelt. Damit besteht hier das Potential einer hohen Verzerrung bezüglich aller Endpunkte, da diese 80% der Patienten bezüglich Sicherheit/Verträglichkeit und vermutlich auch bezüglich der Wirksamkeit durch das Kriterium der Komplettierung der Vorgängerstudien selektiert sein könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie mit Aufrechterhaltung der Verblindung über die gesamte Studiendauer und ergebnisunabhängiger Berichterstattung. Der unter dem 5. Kriterium beschriebene zusätzliche Faktor der möglichen Patientenselektion für ca. 80% der Studienpatienten führt jedoch zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte werden durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Faktor der Patientenselektion für ca. 80% der Studienpatienten, der ein auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial begründete, wirkt sich auch potentiell verzerrend auf diese Endpunkte aus.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das FAS-Kollektiv ausgewertet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs sind jedoch deutlich kleiner als 5% pro Behandlungsgruppe und auch die Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich dieser Differenz sind sehr gering. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten worden. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diese Endpunkte ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Endpunkte:

- **Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte werden durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Faktor der Patientenselektion für ca. 80% der Studienpatienten, der ein auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial begründete, wirkt sich auch potentiell verzerrend auf diese Endpunkte aus.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatte. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diese Endpunkte ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Endpunkte:

- **EQ-5D (visuelle Analogskala) : nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **OAB-q – Symptom Bother Score: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **OAB-q – total HRQoL: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **OAB-q – Krankheitsbewältigung: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **OAB-q – Betroffenheit: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **OAB-q – Schlaf: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **OAB-q – Soziale Einschränkungen: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte werden durch den Patienten selbst erhoben. Da der Patient bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Faktor der Patientenselektion für ca. 80% der Studienpatienten, der ein auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial begründete, wirkt sich auch potentiell verzerrend auf diese Endpunkte aus.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline die entsprechenden Scores zur Lebensqualität erhoben hatten. Die Zahl der dadurch nicht berücksichtigten Patienten aus dem FAS ist jedoch deutlich kleiner als 5%. Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels LOCF ersetzt. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diese Endpunkte der Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Endpunkt:

- **PPBC Score: nach 12 Monaten Behandlung**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte werden durch den Patienten selbst erhoben. Da der Patient bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dieser Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline den entsprechenden Score zur Lebensqualität erhoben hatte. Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels LOCF ersetzt. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung bei Baseline um eine spezielle Teilpopulation handelt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Faktor der Patientenselektion für ca. 80% der Studienpatienten, der ein auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial begründete, wirkt sich auch potentiell verzerrend auf diese Endpunkte aus.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Dieser Endpunkt wurde für das Teilkollektiv des FAS ausgewertet, dessen Vertreter mindestens bei Baseline den entsprechenden Score zur Lebensqualität erhoben hatte. Fehlende Werte nach Baseline wurden mittels LOCF ersetzt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung bei Baseline um eine spezielle Teilpopulation handelt. Darüber hinaus ist durch das aus dem Faktor der Patientenselektion zusätzlich resultierende Verzerrungspotenzial auf Studienebene ebenfalls abzuleiten, dass für diesen Endpunkt der Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Endpunkte:

- **Unerwünschte Ereignisse: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **Mortalität: nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung**
- **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (jeweils nach 12 Wochen bzw. 12 Monaten Behandlung):**
    - **Mundtrockenheit**
    - **Obstipation**
    - **Kopfschmerz**
    - **Harnwegsinfekt / Zystitis**
    - **Harnverhalt**
    - **Hypertonie**
    - **Kardiale Arrhythmie**
    - **Schwindel**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da der Arzt, der die Ereignisse zur Sicherheit /Verträglichkeit berichtet, ebenso wie der Patient bezüglich der konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Faktor der Patientenselektion für ca. 80% der Studienpatienten, der ein auf Studienebene hohes Verzerrungspotenzial begründete, wirkt sich auch potentiell verzerrend auf diese Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit aus.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten. Durch das aus dem Faktor der Patientenselektion resultierende hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jedoch abzuleiten, dass für diese Endpunkte zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial besteht.

Tabelle 4-215 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 178-CL-090

Studie: 178-CL-090

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu 178-CL-090 (Astellas Pharma Global Development Inc., 2012)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Details zur Beurteilung der Randomisierung und Verblindung werden in den nachfolgenden Punkten dieses Bewertungsbogens bewertet und beschrieben.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient selbst ist bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Behandler ist bezüglich der konkreten Behandlung des Patienten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie, die neben der doppelblinde Zuteilung der Behandlungen und der Aufrechterhaltung der Verblindung über die gesamte Studiendauer auch keinerlei weitere Kriterien erkennen lässt, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Da die Abweichungen zwischen der Größe des FAS und des ITT-Kollektivs teilweise größer als 5% pro Behandlungsgruppe waren, wurden die Endpunkte hier für das ITT-Kollektiv ausgewertet (in Abweichung vom Studienbericht, in dem die Auswertungen für diese Endpunkte auf dem FAS beruhen). Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip sehr gut eingehalten und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkt:

- **Mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden**
- **Mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch den Patienten selbst mittels eines Tagebuchs erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das Teilkollektiv des ITT-Kollektivs ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline mindestens eines der relevanten Ereignisse in den letzten drei Tagen vor der Erhebung im Tagebuch vermerkt hatten. Insofern liegt hier eine ergebnisunabhängige, nur durch das Vorliegen der relevanten Symptome bzw. Ereignisse gesteuerte Auswahl des Auswertungskollektivs vor, die für alle Behandlungsgruppen identisch erfolgte. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass die Patienten selbst bezüglich ihrer Studienbehandlung verblindet waren. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Endpunkt:

- **King's Health Questionnaire – Allgemeine Gesundheit**
- **King's Health Questionnaire – Bedeutung der Inkontinenz**
- **King's Health Questionnaire – Einschränkungen im Alltag**
- **King's Health Questionnaire – Körperliche Einschränkungen**
- **King's Health Questionnaire – Soziale Einschränkungen**
- **King's Health Questionnaire – Persönliche Beziehungen**
- **King's Health Questionnaire – Gefühlszustand**
- **King's Health Questionnaire – Schlaf/Energie**
- **King's Health Questionnaire – Schweregrad/Peinlichkeit**
- **King's Health Questionnaire – Symptome**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte werden durch den Patienten selbst erhoben. Da der Patient selbst bezüglich seiner konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden für das QOL-Teilkollektiv ausgewertet, dessen Vertreter bei Baseline und nach 12 Wochen Behandlung die entsprechenden Scores zur Lebensqualität erhoben hatten. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlenden Erhebungen um eine spezielle Teilpopulation handelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte wurden für das QOL-Teilkollektiv ausgewertet. Fehlende Werte nach Baseline wurden nicht mittels LOCF ersetzt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den Patienten mit fehlender Erhebung bei Baseline um eine spezielle Teilpopulation handelt. Es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Insgesamt liegt damit für die Endpunkte der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt:

- **Unerwünschte Ereignisse**
- **Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse**
- **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**
- **Mortalität**
- **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:**
  - **Mundtrockenheit**
  - **Obstipation**
  - **Kopfschmerz**
  - **Harnwegsinfekt / Zystitis**
  - **Harnverhalt**
  - **Hypertonie**
  - **Kardiale Arrhythmie**
  - **Schwindel**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Da der Arzt, der die Ereignisse zur Sicherheit /Verträglichkeit berichtet, ebenso wie der Patient bezüglich der konkreten Behandlung verblindet ist, erfolgt die Endpunkterhebung ebenfalls verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden für das Safety-Kollektiv ausgewertet. Damit ist für diese Endpunkte das ITT-Prinzip vollständig eingehalten, und es liegen keine weiteren Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Es gibt daher keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass bezüglich dieser Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen könnte.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials

auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Liste der Relativen Risiken und der absoluten Risikoreduktionen als Effektschätzer für dichotome Endpunkte

In folgender Tabelle sind als zusätzliche Effektschätzer für dichotome Endpunkte die Relativen Risiken und die absoluten Risikoreduktionen jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tolterodin) angegeben. Diese dienen (entsprechend der Vorgabe durch Anlage II der Verfahrensordnung) als Ergänzung zu den Odds Ratios, die im Hauptteil von Modul 4 dargestellt sind. Die zusätzlichen Effektschätzer werden jeweils für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien angegeben.

Tabelle 4-216 (Anhang): Relatives Risiko und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte

	Relatives Risiko MIR vs. TOL				**absolute Risikoreduktion MIR minus TOL**			
	Effekt-schätzer	**95% Konfidenz-intervall**		**p-Wert**	**Effekt-schätzer**	**95% Konfidenz-intervall**		**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	0,91	0,69	1,20	0,496	-4,45	-17,44	8,54	0,502
178-CL-046 (SCORPIO)	0,92	0,80	1,05	0,222	-3,87	-10,06	2,33	0,221
178-CL-048	0,92	0,85	0,99	0,032	-6,55	-12,48	-0,61	0,031
178-CL-090	0,84	0,68	1,04	0,115	-5,41	-12,10	1,28	0,113
178-CL-049 (TAURUS)	1,03	0,92	1,16	0,579	1,35	-3,42	6,13	0,578
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	0,95	0,88	1,03	0,242	-2,83	-7,57	1,91	0,241
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	0,50	0,03	7,94	0,625	-0,58	-3,15	1,98	0,655
178-CL-046 (SCORPIO)	1,28	0,59	2,79	0,538	0,62	-1,34	2,58	0,537
178-CL-048	0,75	0,17	3,32	0,703	-0,27	-1,63	1,10	0,702
178-CL-090	0,84	0,26	2,73	0,772	-0,26	-2,00	1,48	0,772
178-CL-049 (TAURUS)	0,88	0,44	1,75	0,721	-0,25	-1,60	1,11	0,721
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	0,95	0,63	1,44	0,825	-0,25	-2,42	1,93	0,825
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	0,75	0,13	4,43	0,755	-0,58	-4,37	3,21	0,765
178-CL-046	1,10	0,62	1,93	0,752	0,42	-2,20	3,05	0,752

(SCORPIO)								
178-CL-048	1,00	0,45	2,19	0,995	-0,01	-2,50	2,49	0,995
178-CL-090	0,82	0,35	1,97	0,664	-0,52	-2,85	1,81	0,663
178-CL-049 (TAURUS)	0,81	0,49	1,35	0,423	-0,74	-2,54	1,07	0,422
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	1,04	0,70	1,55	0,832	0,25	-2,03	2,52	0,832
Todesfälle bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,02	0,02	1,000
178-CL-046 (SCORPIO)	0,34	0,01	8,20	0,502	-0,20	-0,60	0,19	0,317
178-CL-048	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,01	0,01	1,000
178-CL-090	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,01	0,01	1,000
178-CL-049 (TAURUS)	0,33	0,01	8,17	0,501	-0,12	-0,36	0,12	0,317
Todesfälle bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	1,00	0,14	7,08	1,000	0,00	-0,48	0,48	1,000
Mundtrockenheit bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	0,50	0,10	2,44	0,394	-1,75	-6,15	2,64	0,434
178-CL-046 (SCORPIO)	0,28	0,16	0,50	<0,001	-7,26	-10,29	-4,23	<0,001
178-CL-048	0,18	0,09	0,35	<0,001	-11,91	-15,82	-8,01	<0,001
178-CL-090	0,60	0,34	1,07	0,082	-3,19	-6,72	0,35	0,077
178-CL-049 (TAURUS)	0,28	0,16	0,48	<0,001	-5,17	-7,19	-3,16	<0,001
Mundtrockenheit bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	0,33	0,21	0,52	<0,001	-5,79	-8,03	-3,55	<0,001

Obstipation bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	3,02	0,37	24,67	0,303	2,37	-1,24	5,98	0,198
178-CL-046 (SCORPIO)	0,80	0,32	2,02	0,641	-0,40	-2,06	1,27	0,640
178-CL-048	0,93	0,44	1,94	0,839	-0,27	-2,92	2,37	0,839
178-CL-090	0,90	0,35	2,30	0,819	-0,25	-2,41	1,90	0,819
178-CL-049 (TAURUS)	1,45	0,68	3,11	0,335	0,62	-0,63	1,86	0,332
Obstipation bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	1,05	0,59	1,86	0,880	0,12	-1,47	1,72	0,880
Kopfschmerz bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	2,01	0,44	9,27	0,370	2,38	-2,16	6,92	0,304
178-CL-046 (SCORPIO)	1,06	0,56	1,99	0,857	0,22	-2,15	2,59	0,857
178-CL-048	1,00	0,42	2,37	0,995	-0,01	-2,29	2,28	0,995
178-CL-090	3,53	0,74	16,87	0,114	1,36	-0,22	2,94	0,091
178-CL-049 (TAURUS)	1,17	0,63	2,17	0,627	0,37	-1,12	1,86	0,627
Kopfschmerz bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	1,57	0,92	2,69	0,100	1,48	-0,26	3,22	0,096
Harnwegsinfekt/Zystitis bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	0,60	0,19	1,92	0,393	-2,33	-8,06	3,40	0,425
178-CL-046 (SCORPIO)	0,85	0,44	1,62	0,615	-0,59	-2,90	1,71	0,614
178-CL-048	0,83	0,43	1,62	0,589	-0,80	-3,71	2,10	0,588
178-CL-090	0,42	0,17	0,99	0,047	-2,67	-5,21	-0,13	0,039
178-CL-049	1,04	0,62	1,72	0,893	0,12	-1,67	1,91	0,893

(TAURUS)								
Harnwegsinfekt/Zystitis bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	0,91	0,68	1,23	0,555	-0,86	-3,72	2,00	0,554
Harnverhalt bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,02	0,02	1,000
178-CL-046 (SCORPIO)	0,33	0,03	3,21	0,342	-0,40	-1,19	0,39	0,318
178-CL-048	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,01	0,01	1,000
178-CL-090	3,02	0,12	74,00	0,498	0,27	-0,26	0,80	0,317
178-CL-049 (TAURUS)	0,20	0,01	4,16	0,299	-0,25	-0,59	0,09	0,157
Harnverhalt bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	0,33	0,03	3,20	0,341	-0,25	-0,73	0,24	0,317
Hypertonie bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	4,02	0,51	31,65	0,186	3,56	-0,38	7,49	0,077
178-CL-046 (SCORPIO)	0,79	0,53	1,19	0,269	-1,99	-5,50	1,52	0,267
178-CL-048	1,16	0,39	3,43	0,784	0,26	-1,59	2,11	0,783
178-CL-090	0,50	0,09	2,74	0,427	-0,53	-1,82	0,76	0,417
178-CL-049 (TAURUS)	1,02	0,70	1,49	0,918	0,12	-2,23	2,47	0,918
Hypertonie bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	1,03	0,78	1,37	0,810	0,37	-2,65	3,39	0,810
Kardiale Arrhythmie bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	1,51	0,42	5,43	0,529	1,80	-3,39	6,98	0,497
178-CL-046 (SCORPIO)	0,69	0,32	1,47	0,338	-1,00	-3,03	1,03	0,334
178-CL-048	0,54	0,20	1,46	0,226	-1,33	-3,44	0,78	0,218

178-CL-090	1,39	0,56	3,41	0,477	0,83	-1,45	3,11	0,475
178-CL-049 (TAURUS)	0,59	0,30	1,16	0,129	-1,11	-2,52	0,30	0,124
Kardiale Arrhythmie bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	0,65	0,42	1,01	0,055	-2,09	-4,21	0,02	0,052
Schwindel bis Woche 12								
178-CL-044 (DRAGON)	6,58	0,38	115,38	0,198	3,55	0,76	6,34	0,013
178-CL-046 (SCORPIO)	0,75	0,26	2,15	0,597	-0,40	-1,87	1,07	0,595
178-CL-048	1,50	0,25	8,90	0,658	0,26	-0,89	1,42	0,656
178-CL-090	0,63	0,21	1,91	0,414	-0,80	-2,68	1,09	0,409
178-CL-049 (TAURUS)	1,75	0,74	4,15	0,204	0,74	-0,38	1,86	0,198
Schwindel bis Woche 52								
178-CL-049 (TAURUS)	1,05	0,58	1,89	0,877	0,12	-1,44	1,68	0,877

Abkürzungen: MIR = Mirabegron, TOL = Tolterodin, n.d. = nicht definiert