

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Vibegron (Obgemsa<sup>®</sup>)*

Pierre Fabre Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte – Studie RVT-901-3004 .....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom P450
d.h.	das heißt
ER	Extended release
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICS	International Continence Society
IxRS	Interactive voice/web response system
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
OAB-q LF	Overactive Bladder Questionnaire long form
OCT1	Organo-Kation-Transporter 1
o. g.	oben genannte
PGIC	Globaler Patienteneindruck der Veränderung (Patient Global Impression of Change)
PGIS	Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (Patient Global Impression of Severity)
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SOK	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment emergent adverse event)
ÜAB	Überaktive Blase
UGT	Glucuronyltransferase
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Neuer Messplatz 5, 79108 Freiburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pierre Fabre Médicament
<b>Anschrift:</b>	Les Cauquillous, 81500 Lavar, France

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Vibegron</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Obgemsa®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>G04BD15</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>42144</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>19171106 (30 Tabletten)</b> <b>19171112 (90 Tabletten)</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>N32.8</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I86756 (Überaktive Harnblase)</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Obgemsa <sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).	27.06.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Entfällt

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Darifenacin oder Fesoterodin oder Desfesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder <u>Tolterodin</u> oder Trospiumchlorid oder Mirabegron
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: Es hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ gegeben. Aus Sicht von Pierre Fabre entspricht dies der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Aus Sicht von Pierre Fabre ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet: Darifenacin oder Fesoterodin oder Desfesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid oder Mirabegron. Pierre Fabre hat als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet Tolterodin gewählt.

Die Wahl der zVT wird auf zwei Ebenen begründet:

### Festbetragssystematik

- Im Anwendungsgebiet sind mehrere Wirkstoffe mit dem ATC-Code G04BD zugelassen
- Diese Wirkstoffe (Darifenacin, Fesoterodin, Desfesoterodin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid und Mirabegron) sind in einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 „Urologische Spasmolytika“ eingeordnet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Gemäß § 35 (1) Satz 2 Nr. 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V hat keiner der Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe einen therapierelevanten höheren Nutzen im gemeinsamen Anwendungsgebiet.
- Folglich ist nach dem 4. Kapitel § 25 (3) Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) keiner der Wirkstoffe „als zweckmäßige Therapie regelmäßig [...] den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen“

**Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT**

- Die o. g. Einschätzung der Festbetragssystematik wird auch durch relevante Leitlinien unterstützt, wonach sämtliche der o. g. Wirkstoffe aus der Festbetragsgruppe der Stufe 3 der urologischen Spasmolytika zur medikamentösen Therapie des ÜAB-Syndroms eingesetzt werden können.
- Diese Einschätzung entspricht auch der Bestimmung der zVT durch den G-BA für die Nutzenbewertung von Mirabegron im Jahr 2014.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Beim ÜAB-Syndrom handelt es sich um eine weitverbreitete, chronische Störung der unteren Harnwegfunktionen. Die International Continence Society (ICS) definiert das ÜAB-Syndrom als „imperativen Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, normalerweise mit einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie“. Patienten mit dem ÜAB-Syndrom erfahren einen hohen Leidensdruck, da die Symptomatik des imperativen Harndrangs eine hohe Belastung darstellt. Zugleich sind mit der Symptomatik negative Auswirkungen auf das Sozialleben, den Schlaf, die mentale Gesundheit, das Sexualleben, die Arbeitsproduktivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen verbunden. Patienten mit dem ÜAB-Syndrom sind oftmals damit beschäftigt, aus Sorge vor dem nächsten imperativen Harndrang oder einer möglichen Inkontinenz die nächste Toilette zu lokalisieren, was insbesondere bei Patienten mit Inkontinenz dazu führt, dass diese sich in ihren Aktivitäten einschränken und selbst isolieren. Trotz des hohen Leidensdrucks suchen viele Patienten über Jahre aus Scham oder Unwissenheit über Behandlungsmöglichkeiten keine ärztliche Hilfe zur Behandlung ihrer Symptome.

Für dieses Nutzendossier wird die aktiv-kontrollierte, randomisierte Studie RVT-901-3004 zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron im Anwendungsgebiet der symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms herangezogen. Diese Studie ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie der Phase 3, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen mit 28-tägiger Nachbeobachtung untersucht.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron herangezogen:

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- **Mortalität**
  - In dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird Mortalität nicht als separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der schwerwiegenden UE (SUE, UE mit Todesfolge) erhoben.
  
- **Morbidität**
  - Gesamtinkontinenz
  - Symptome des ÜAB-Syndroms
    - Dranginkontinenz
    - Imperativer Harndrang
    - Miktionsfrequenz
    - Nykturie
  - Gesundheitszustand (mittels Visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D-VAS])
  - Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score [mittels Overactive Bladder Questionnaire long form, OAB-q LF])
  - Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels Patient Global Impression of Change [PGIC])
  - Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels Patient Global Impression of Severity [PGIS])
  
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens zur überaktiven Blase (OAB-q LF)
  
- **Verträglichkeit**
  - Unerwünschte Ereignisse

**Zusammenfassung der Ergebnisse**

Auf Basis der für die Bewertung patientenrelevanten Endpunkte der vorliegenden Evidenz (siehe auch Tabelle 1-7) ist für Vibegron gegenüber der zVT in der Gesamtschau ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für das vorliegende Anwendungsgebiet ableitbar.

Insgesamt wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Therapie mit Vibegron im Vergleich zu Tolterodin

- *eine signifikante Reduktion*
  - *der Gesamtinkontinenz und*
  - *der Dranginkontinenz erreicht,*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *eine signifikant und klinisch relevant geringere Anzahl an Patienten mit Zunahme von Nykturie-Episoden erreicht und*
- *eine signifikante Reduktion der Wahrnehmung der Symptomlast erreicht sowie*
- *eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der Häufigkeit des TEAE PT Mundtrockenheit aufweist.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte – Studie RVT-901-3004

Dimension Endpunkt	Vibegron <sup>a</sup>		Tolterodin <sup>a</sup>		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
<b>Morbidität</b>							
Gesamtinkontinenz							
	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline <sup>d</sup>	152	-2,1 (0,14)	120	-1,6 (0,16)	-0,48 [-0,84; -0,12] <b>0,0092</b>	-0,32 [-0,56; -0,08]	Gering
Veränderung zu Baseline (LOCF) <sup>e</sup>	168	-2,1 (0,14)	135	-1,6 (0,15)	-0,47 [-0,83; -0,12] <b>0,0093</b>	-0,30 [-0,53; -0,07]	
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI] / rRR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	103/152 (67,8)		66/120 (55,0)		1,20 [0,99; 1,45] / 0,83 [0,69; 1,01]	<b>0,0446</b>	↔
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	61/152 (40,1)		38/120 (31,7)		1,25 [0,90; 1,74]	0,1758	↔
Anteil Patienten mit Zunahme > 0 %	17/152 (11,2)		15/120 (12,5)		0,85 [0,45; 1,63]	0,6006	↔
<b>Dranginkontinenz-Episoden</b>							
	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline <sup>d</sup>	152	-1,8 (0,13)	120	-1,4 (0,14)	-0,47 [-0,79; -0,14] <b>0,0052</b>	-0,34 [-0,58; -0,10]	Gering
Veränderung zu Baseline (LOCF) <sup>e</sup>	168	-1,8 (0,13)	135	-1,4 (0,14)	-0,47 [-0,79; -0,16] <b>0,0036</b>	-0,34 [-0,57; -0,11]	
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	101/152 (66,5)		76/120 (63,3)		1,07 [0,92; 1,25]	0,3787	↔

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Vibegron <sup>a</sup>		Tolterodin <sup>a</sup>		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	78/152 (51,3)		57/120 (47,5)		1,11 [0,92; 1,34]	0,2489	↔
Anteil Patienten mit Reduktion Zunahme > 0 %	18/152 (11,8)		13/120 (10,8)		1,04 [0,53; 2,02]	0,9742	↔
<b>Nykturiefrequenz</b>							
	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline <sup>d</sup>	152	-0,6 (0,07)	120	-0,5 (0,08)	-0,13 [-0,32; 0,07] 0,2019	-0,16 [-0,40; 0,08]	↔
Veränderung zu Baseline (LOCF) <sup>e</sup>	168	-0,6 (0,07)	135	-0,4 (0,08)	-0,15 [-0,33; 0,04] 0,1225	-0,18 [-0,41; 0,05]	
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	40/152 (26,3)		24/120 (20,0)		1,34 [0,86; 2,09]	0,1753	↔
Anteil Patienten mit Zunahme > 0 %	19/152 (12,5)		25/120 (20,8)		0,56 [0,33; 0,97]	<b>0,0458</b>	Gering
<b>Episoden mit imperativem Harndrang</b>							
	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline <sup>d</sup>	152	-3,4 (0,34)	120	-3,2 (0,37)	-0,15 [-1,07; 0,77] 0,7491	-0,04 [-0,28; 0,20]	↔
Veränderung zu Baseline (LOCF) <sup>e</sup>	168	-3,4 (0,34)	135	-3,2 (0,37)	-0,16 [-1,06; 0,74] 0,7206	-0,04 [-0,27; 0,19]	
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	75/152 (49,3)		63/120 (52,5)		0,93 [0,74; 1,17]	0,5178	↔
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	13/152 (8,6)		14/120 (11,7)		0,68 [0,33; 1,38]	0,2816	↔
Anteil Patienten mit Zunahme > 0 %	32/152 (21,1)		22/120 (18,3)		1,13 [0,69; 1,84]	0,6102	↔

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Vibegron <sup>a</sup>		Tolterodin <sup>a</sup>		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
Miktionsfrequenz							
	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>b</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline <sup>d</sup>	152	-2,4 (0,24)	120	-2,0 (0,26)	-0,43 [-1,06; 0,20] 0,1829	-0,16 [-0,40; 0,08]	↔
Veränderung zu Baseline (LOCF) <sup>e</sup>	168	-2,4 (0,23)	135	-2,0 (0,26)	-0,48 [-1,09; 0,14] 0,1267	-0,18 [-0,40; 0,05]	
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit < 8 Miktionen über 24 h	73/152 (48,0)		56/120 (46,7)		1,06 [0,82; 1,36]	0,7398	↔
Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)							
	n <sup>h</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>h</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit <sup>i</sup>	176	3,9 (0,82)	136	3,6 (0,88)	0,25 [-1,73; 2,23] 0,8051	0,03 [-0,20; 0,25]	↔
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>j</sup>	39/166 (23,5)		27/134 (20,1)		1,16 [0,75; 1,78]	0,5248	↔
Anteil Patienten mit Verschlechterung <sup>j</sup>	8/166 (4,8)		8/134 (6,0)		0,80 [0,31; 2,07]	0,6360	↔
Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)							
	n <sup>h</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>h</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit <sup>i</sup>	174	-24,8 (1,36)	136	-21,2 (1,47)	-3,69 [-7,00; -0,38] <b>0,0291</b>	-0,25 [-0,48; -0,03]	↔
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>k</sup>	121/166 (72,9)		87/134 (64,9)		1,12 [0,97; 1,30]	0,1595	↔

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Vibegron <sup>a</sup>		Tolterodin <sup>a</sup>		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n	LS- MW (SE)	n	LS- MW (SE)	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Verschlechterung <sup>k</sup>	5/166 (3,0)		5/134 (3,7)		0,79 [0,23; 2,68]	0,6936	↔
Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)							
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>l</sup>	140/166 (84,3)		112/134 (83,6)		1,02 [0,93; 1,12]	0,9230	↔
Anteil Patienten mit Verschlechterung <sup>l</sup>	5/166 (3,0)		2/134 (1,5)		2,15 [0,42; 10,86]	0,3652	↔
Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)							
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>m</sup>	123/166 (74,1)		87/134 (64,9)		1,13 [0,97; 1,32]	0,0923	↔
Anteil Patienten mit Verschlechterung <sup>m</sup>	4/166 (2,4)		4/134 (3,0)		0,79 [0,20; 3,09]	0,7561	↔
Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF Gesamtscore)							
	n <sup>h</sup>	LS- MW (SE)	n <sup>h</sup>	LS- MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit <sup>i</sup>	174	19,4 (1,28)	136	17,9 (1,37)	1,44 [-1,66; 4,55] 0,3617	0,10 [-0,12; 0,33]	↔
	Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		Patienten mit Ereignis m/n <sup>f</sup> (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>	
Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>n</sup>	92/166 (55,4)		68/134 (50,8)		1,10 [0,89; 1,35]	0,4860	↔
Anteil Patienten mit Verschlechterung <sup>n</sup>	6/166 (3,6)		4/134 (3,0)		1,19 [0,34; 4,14]	0,8008	↔

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Vibegron <sup>a</sup>	Tolterodin <sup>a</sup>	Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
Verträglichkeit					
TEAE – Gesamtraten					
	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>	
Jegliches TEAE	119/181 (65,8)	86/141 (61,0)	1,08 [0,91; 1,28]	0,3797	↔
Schwere TEAE	4/181 (2,2)	5/141 (3,5)	0,62 [0,17; 2,28]	0,4712	↔
Schwer-wiegende TEAE	4/181 (2,2)	4/141 (2,8)	0,78 [0,20; 3,06]	0,7203	↔
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	3/181 (1,7)	4/141 (2,8)	0,58 [0,13; 2,57]	0,4722	↔
TEAE mit Todesfolge	0/181 (0,0)	0/141 (0,0)	0,78 [0,02; 39,08]	n.b.	↔
Jegliche AECI	24/181 (13,3)	24/141 (17,0)	0,78 [0,46; 1,31]	0,3478	↔
TEAE mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe oder bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach SOK und PT (Auswahl)					
	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI] / rRR [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>	
SOK Erkrankungen des Nervensystems	22/181 (12,2)	8/141 (5,7)	2,14 [0,98; 4,67] / 0,47 [0,21; 1,02]	0,0475	↔
PT Mundtrockenheit	3/181 (1,7)	10/141 (7,1)	0,23 [0,07; 0,83]	<b>0,0141</b>	Geringerer Schaden
<p>AECI = Unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse; EQ-5D-VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; m = Patienten mit Ereignis; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; n. b. = nicht berechnet; OAB-q LF = Overactive bladder questionnaire long form; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere; PT = bevorzugter Begriff; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOK = Systemorganklasse; RR = Risk Ratio; rRR = reverses RR; TEAE = Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>a: Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population mit 176 Patienten im Vibegron-Behandlungsarm und 136 Patienten im Tolterodin-Behandlungsarm. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte basieren auf die SAF-Ext 52 Wochen-Population mit 181 Patienten im Vibegron-Behandlungsarm und 141 Patienten im Tolterodin-Behandlungsarm.</p> <p>b: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>c: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>d: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt 52 Wochen.</p>					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Vibegron <sup>a</sup>	Tolterodin <sup>a</sup>	Vibegron vs. Tolterodin	Ausmaß des Zusatz- nutzens
<p>e: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt 52 Wochen (gegebenenfalls imputiert durch LOCF). Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt 52 Wochen keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>f: Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt.</p> <p>g: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>h: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>i: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>j: Veränderungen im Vergleich zu Baseline um 15 % der Spannweite und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 % der Spannweite und weniger als Verschlechterung gewertet.</p> <p>k: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verbesserung, Veränderungen von 15 Punkten und mehr als Verschlechterung gewertet.</p> <p>l: Skalenwerte des PGIC von 1 (viel besser) bis 3 (ein bisschen besser) wurden als Verbesserung gewertet, Werte von 5 (ein bisschen schlechter) bis 7 (viel schlechter) wurden als Verschlechterung gewertet.</p> <p>m: Veränderungen des PGIS von höchstens -1 wurden als Verbesserung gewertet, Werte von mindestens 1 wurden als Verschlechterung gewertet.</p> <p>n: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von 15 Punkten und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 Punkten und weniger als Verschlechterung gewertet.</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen der systematischen Studiensuche wurde die direkt vergleichende Studie **RVT-901-3004** für symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms gegenüber der Tolterodin identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie der Phase 3, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen mit einer 28-tägigen Nachbeobachtungszeit untersucht. Als randomisierte kontrollierte Studie (RCT) entspricht die Studie RVT-901-3004 dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und damit dem höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Die interne Validität der Studie RVT-901-3004 war gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert mittels Interactive voice/web response system (IxRS) nach ÜAB-Typ und Geschlecht. Insgesamt waren die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Für die im Dossier dargestellten Analysen der Studie RVT-901-3004 gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer waren zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen.

Darüber hinaus ist die Studie RVT-901-3004 endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet. Alle zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen.

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich aufgrund des Vorliegens einer RCT, d. h. Evidenz der höchsten Stufe 1b und des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene hinsichtlich der Aussagekraft ein **Hinweis für einen Zusatznutzen**.

Im Einzelnen begründet sich der Nutzen und Zusatznutzen von Vibegron zur symptomatischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit dem ÜAB-Syndrom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wie folgt:

Tabelle 1-7 zeigt die wichtigsten Ergebnisse aus der Studie RVT-901-3004, welche zur Ableitung des Zusatznutzens von Vibegron im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wurden. Diese Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

### ***Gesamtinkontinenz***

Die Gesamtinkontinenz stellt ein sehr belastendes patientenrelevantes Symptom dar. In der Studie RVT-901-3004 war die Gesamtinkontinenz als ungewollter Urinverlust jeglichen Grundes definiert. Unter Vibegron zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der durchschnittlichen Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h mit standardisierter Mittelwertsdifferenz (SMD, standardized mean difference) nach Hedges'  $g = -0,32$  (95 %-KI: [-0,56; -0,08];  $p = 0,0092$ ) über die 52-wöchige Behandlungsdauer (siehe Tabelle 1-7). Zu

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Baseline wurden durchschnittlich 3,1 Gesamtinkontinenz-Episoden (SD = 3,16) im Vibegron-Behandlungsarm und 2,9 Gesamtinkontinenz-Episoden (SD = 2,67) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst. Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -2,1 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,14). Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,6 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,16) (siehe Tabelle 1-7). Eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um  $\geq 50\%$  konnte unter Vibegron im Vergleich zu Tolterodin verzeichnet werden (rRR = 0,83; 95 %-KI: [0,69; 1,01]; p = 0,0446) (siehe Tabelle 1-7). Dabei hatten im Vibegron-Behandlungsarm 103 Patienten (67,8 %) und im Tolterodin-Behandlungsarm 66 Patienten (55,0 %) eine Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um  $\geq 50\%$ . Die Zunahme der Gesamtinkontinenz-Episoden um  $> 0\%$  war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit 17 Patienten (11,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 15 Patienten (12,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (siehe Tabelle 1-7).

### *Symptome des ÜAB-Syndroms*

Der Endpunkt Symptome des ÜAB-Syndroms umfasst die Dranginkontinenz-Episoden, die Episoden des imperativen Harndrangs, die erhöhte Miktionsfrequenz und die Nykturie-Episoden.

#### *Dranginkontinenz*

Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges'  $g = -0,34$  (95 %-KI: [-0,58; -0,10]; p = 0,0052) zu Woche 52 (siehe Tabelle 1-7). Zu Baseline wurden durchschnittlich 2,6 Dranginkontinenz-Episoden (SD = 2,82) im Vibegron-Behandlungsarm und 2,4 Dranginkontinenz-Episoden (SD = 2,21) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst. Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,8 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,13). Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,4 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,14) (siehe Tabelle 1-7).

#### *Nykturie*

Hinsichtlich des Symptoms der Nykturie konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vibegron gegenüber Tolterodin in der Zunahme der Nykturie-Episoden um  $> 0\%$  beobachtet werden (RR = 0,56; 95 %-KI: [0,33; 0,97]; p = 0,0458) (siehe Tabelle 1-7). Im Vibegron-Behandlungsarm hatten signifikant weniger Patienten (19 Patienten [12,5 %]) eine Zunahme an Nykturie-Episoden als im Tolterodin-Behandlungsarm (25 Patienten [20,8 %]). Patienten unter Vibegron hatten ein um 44 % reduziertes Risiko einer Zunahme der Nykturie-Episoden zu verzeichnen.

### ***Wahrnehmung der Symptome***

Anhand des Morbiditätsendpunktes Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) ist eine kontinuierlich patientenberichtete sowie statistisch signifikante Reduktion der Wahrnehmung der Symptome über die Behandlungsdauer mit einer SMD nach Hedges'  $g = -0,25$  (95 %-KI: [-0,48; -0,03];  $p = 0,0291$ ) zugunsten von Vibegron nachweisbar (siehe Tabelle 1-7). Eine Reduktion des Symptom Bother Score entspricht einer Verringerung der Wahrnehmung der Symptome, sodass ein geringerer Symptom Bother Score einer Verbesserung für den Patienten entspricht. Im Vibegron-Behandlungsarm wurde eine Veränderung des Symptom Bother Scores im Behandlungsverlauf um -24,8 Punkte (SE = 1,36) im Vergleich zu Baseline erfasst. Demgegenüber war im Tolterodin-Behandlungsarm eine Veränderung des Symptom Bother Scores im Behandlungsverlauf um -21,2 Punkte (SE = 1,47) zu verzeichnen.

### ***Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse***

Ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin zeigt sich für die TEAE auf Ebene des PT Mundtrockenheit. Im Vibegron-Behandlungsarm hatten 3 Patienten (1,7 %) dokumentierte Mundtrockenheit im Vergleich zu 10 Patienten (7,1 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 0,23; 95 %-KI: [0,07; 0,83];  $p = 0,0141$ ) (siehe Tabelle 1-7). Das signifikant und klinische relevant geringere Auftreten des TEAE PT Mundtrockenheit begründet allein schon einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Mundtrockenheit ist eine sehr häufige Nebenwirkung anticholinergere Medikamente wie z. B. Tolterodin, die zur Behandlung der überaktiven Blase eingesetzt werden. In der Netzwerk-Meta-Analyse von Kessler et al. (2011) zur Bewertung unerwünschter Ereignisse bei der Behandlung des ÜAB-Syndroms mit anticholinergen Medikamenten konnte gezeigt werden, dass die Mundtrockenheit durchgängig die häufigste Beschwerde war. Darüber hinaus wird auch in der Leitlinie *Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten* die Mundtrockenheit als „therapielimitierend bei geriatrischen Patienten“ ausgewiesen.

Für Patienten mit dem ÜAB-Syndrom, bei denen eine nicht-medikamentöse Therapie keinen ausreichenden Erfolg erzielen konnte, sind medikamentöse Therapien angezeigt. Trotz ihrer Wirksamkeit in der Symptomreduktion sind hohe Abbruchraten ein Problem, da viele Patienten mangelnde Verträglichkeit beklagen. In einer nicht-experimentellen, retrospektiven Studie mit einer Kohorte von 103.250 diagnostizierten Patienten mit ÜAB-Syndrom von Chancellor et al. (2013) wurde festgestellt, dass die Therapieziele mit einer Anticholinergika-Therapie bei 91,7 % der Patienten in dem 24-monatigen Follow-up-Zeitraum nicht erreicht wurden. Insgesamt brachen 51,3 % der Patienten die Anticholinergika-Therapie dauerhaft ab, 5,8 % wechselten das Anticholinergikum und 34,6 % setzten die Therapie mit dem jeweiligen Anticholinergikum nach einer Unterbrechung von mindestens 45 Tagen nochmals fort. Darüber hinaus untersuchten Song et al. (2021) mittels einer Meta-Analyse die Gesamtpersistenzrate von ÜAB-Medikationen. Hier lag die Gesamtpersistenzrate nach 12 Monaten bei 21,8 %.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Insgesamt wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Therapie mit Vibegron im Vergleich zu Tolterodin

- *eine signifikante Reduktion*
  - *der Gesamtinkontinenz und*
  - *der Dranginkontinenz erreicht,*
- *eine signifikant und klinisch relevant geringere Anzahl an Patienten mit Zunahme von Nykturie-Episoden erreicht und*
- *eine signifikante Reduktion der Wahrnehmung der Symptomlast erreicht sowie*
- *eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der Häufigkeit des TEAE PT Mundtrockenheit aufweist.*

Vibegron zeigt damit einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Vibegron (Obgemsä<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).

Beim ÜAB-Syndrom handelt es sich um eine weitverbreitete, chronische Störung der unteren Harnwegfunktionen. Die ICS definiert das ÜAB-Syndrom als „imperativen Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, normalerweise mit einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie“.

Die Symptomatik des ÜAB-Syndroms ist gekennzeichnet durch den imperativen Harndrang, welches das Leitsymptom des ÜAB-Syndroms darstellt. Gemäß der Definition des ICS gilt dieses Symptom als „die Beschwerde über einen plötzlichen Harndrang, der sich schwer aufschieben lässt“. Mit einer Episode des imperativen Harndrangs einhergehend kann eine Dranginkontinenz auftreten, bei welcher der Patient nicht in der Lage ist, rechtzeitig eine Toilette aufzusuchen. Eine erhöhte Miktionsfrequenz wird im Allgemeinen als mehr als 8 Miktionen pro Tag definiert. Die Nykturie wiederum gilt als „die Beschwerde, dass die Person einmal oder mehrmals nächtlich aufwacht, um Wasser zu lassen“.

Im Allgemeinen erfahren Patienten mit dem ÜAB-Syndrom einen hohen Leidensdruck. Neben der Symptomlast des ÜAB-Syndroms werden auch das Sozialleben, der Schlaf, die mentale Gesundheit, das Sexualleben, die Arbeitsproduktivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflusst.

Die Zielpopulation stellen erwachsene Patienten, die medikamentös für ihr ÜAB-Syndrom behandelt werden, dar.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Anticholinergika stellen aktuell die am meisten verordnete medikamentöse Behandlungsmöglichkeit des ÜAB-Syndroms dar. Sie sind gemäß relevanten nationalen und internationalen Leitlinien wirksam in der Symptomreduktion, aber auch mit hohen Abbruchraten verbunden. Abbruchraten von 61 % – 88 % innerhalb eines Jahres und 85 % – 92 % innerhalb von 18 Monaten werden berichtet.

In den USA ist Vibegron seit 2020 zugelassen. Eine retrospektive Analyse mit Daten aus den USA zeigt, dass Patienten unter Behandlung mit Vibegron eine signifikant höhere Therapiepersistenz und -adhärenz im Vergleich zu Mirabegron oder Anticholinergika aufwiesen. Patienten, die mit Vibegron behandelt werden, zeigen im Vergleich gegenüber Anticholinergika eine signifikant höhere Therapiepersistenz (Median: 172 Tage; 95 %-KI: [159;183] vs. 91 Tage; 95 %-KI: [91],  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus wiesen Patienten unter Vibegron eine deutliche und signifikante höhere Therapiepersistenz als Patienten unter Mirabegron auf (mediane Persistenz 171 Tage; 95 %-KI: [159; 182] vs. 128 Tage; 95 %-KI: [122;137];  $p < 0,001$ ).

Darüber hinaus ist ein weiterer Vorteil von Vibegron die Möglichkeit, bei polymedikamentös behandelten Patienten zum Einsatz zu kommen, da keine wichtigen CYP-Enzyme gehemmt werden. Beispielsweise zeigt Real-World-Evidence, dass Patienten mit ÜAB-Syndrom signifikant häufiger an kardiovaskulären Komorbiditäten leiden als Patienten ohne ÜAB-Syndrom (57,6 % vs. 44,6 %,  $p < 0,001$ ). Dies ist besonders relevant bei älteren Patienten, da diese häufiger polymedikamentös behandelt werden und das ÜAB-Syndrom in dieser Altersgruppe häufig auftritt. Ebenfalls erhöht Vibegron nicht die anticholinerge Last der Patienten, welche bei geriatrischen Patienten mit kognitiven Störungen in Verbindung gebracht wird. Hieraus geht hervor, dass Patienten mit Vibegron länger sicher und wirksam medikamentös gegen das ÜAB-Syndrom behandelt werden.

Entsprechend füllt Vibegron eine therapeutische Lücke bei der medikamentösen, symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms bei Erwachsenen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	587.922 – 1.269.537
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Gering	587.922 – 1.269.537
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	605,90 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Tolterodin 4 mg retard	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	219,00 €
		Darifenacin 7,5 mg retard		208,05 € – 251,85 €
		Darifenacin 15 mg retard		
		Desfesoterodin 3,5 mg retard		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Desfesoterodin 7 mg retard		
		Fesoterodin 4 mg retard Fesoterodin 8 mg retard		204,40 € – 244,55 €
		Propiverin 30 mg Propiverin 45 mg		219,00 € – 244,55 €
		Solifenacin 5 mg Solifenacin 10 mg		211,70 € – 255,50 €
		Trospiumchlorid 30 mg Trospiumchlorid 45 mg		143,57 € – 211,70 €
		Mirabegron 50 mg		226,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg einmal täglich.

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### **Art der Anwendung**

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

### **Gegenanzeigen**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Patienten mit Obstruktion am Blasenausgang und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer ÜAB einnehmen***

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

- Mit Blasenausgangsobstruktion
- Patienten mit Komedikation von Muskarinantagonisten

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

***Arzneimittel, die die Exposition von Vibegron beeinflussen******CYP3A4/P-gp Inhibitoren***

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

***CYP3A4/P-gp Induktoren***

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

***Einfluss von Vibegron auf andere Arzneimittel***

Eine Einzeldosis von 100 mg Vibegron erhöhte die  $C_{max}$  und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 21 % bzw. 11 % bei gesunden Probanden. Die Digoxin-Serumkonzentrationen sollten überwacht und zur DosisEinstellung von Digoxin bis zur gewünschten klinischen Wirkung verwendet werden. Bei der Kombination mit empfindlichen P-gp-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie z. B. Dabigatranetexilat, Apixaban oder Rivaroxaban sollten mögliche Wechselwirkungen mit P-gp durch Vibegron berücksichtigt werden. Vibegron ist ein

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Inhibitor von OCT1 in vitro. Diese Wechselwirkung wurde nicht in vivo untersucht, und die klinische Relevanz ist derzeit unbekannt

***Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

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

***Schwangerschaft***

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

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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