

**Dokumentvorlage, Version gemäß
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vibegron (Obgemsa[®])

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 3 A

*Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei
überaktiver Blase*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	23
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	93
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	96
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fachinformationen.....	13
Tabelle 3-2: Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des ÜAB-Syndroms in den relevanten Leitlinien.....	35
Tabelle 3-3: Übersicht der identifizierten Studien, die in Europa durchgeführt wurden und sich nicht auf Subpopulationen der Patienten mit ÜAB-Syndrom beschränken	41
Tabelle 3-4: Übersicht über die altersgewichtete Prävalenz des ÜAB-Syndroms aus der deutschen Stichprobe der EPIC-Studie	45
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-6: Berechnung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland	48
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Deutschland 2025 – 2029	51
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	77
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken.....	91
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	93
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematischer Überblick über die Überlappungen von Symptomen des ÜAB-Syndroms.....	25
Abbildung 3-2: Der Einfluss der Symptome des ÜAB-Syndroms auf den Symptom Bother Score und die HRQoL.....	27
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des unteren Harnwegtrakts, dessen Innervierung und der assoziierten Neurotransmitter.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACh	Acetylcholin
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
ATP	Adenosintriphosphat
AUA	American Urology Association
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BOO	Blasenauslassobstruktion (Bladder outlet obstruction)
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPO	Benigne Prostataobstruktion (Benign Prostatic Obstruction)
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom P 450
CYP2D6	Cytochrom P 450 2D6
CYP3A4	Cytochrom P 450 3A4
DDD	Täglich definierte Tagesdosis (Defined daily dose)
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	Referenztermine der Europäischen Union (European union reference dates)
e. V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDPE	Polyethylen mit hoher Dichte (High density polyethylen)

HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
ICS	International Continence Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LUT	Unterer Harnwegstrakt (Lower urinary tract)
LUTS	Symptome des unteren Harnwegstrakts (Lower urinary tract symptoms)
mAChR	Muskarinischer Acetylcholin-Rezeptor
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
mg	Milligramm
n. a.	Nicht anwendbar
NGF	Neuraler Wachstumsfaktor (Neural growth factor)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLUTD	Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts
NO	Stickstoffmonoxid
OAB	Overactive bladder
OAB-q	Overactive Bladder Questionnaire
OCT1	Organo-Kation-Transporter 1
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OTC	Rezeptfreie Arzneimittel (Over the counter)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
PE	Polyethylen
P-gp	P-Glykoprotein
PP	Polypropylen
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report)
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

SUFU	Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction
SUI	Belastungsinkontinenz (Stress urinary incontinence)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ÜAB	Überaktive Blase
UII	Dranginkontinenz (Urge urinary incontinence)
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Obgensa[®] wurde am 27.06.2024 für das folgende Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation zugelassen [1]:

„Obgensa[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).“

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 Trosipiumchlorid oder Mirabegron.

Pierre Fabre sieht den Vergleich von Vibegron mit einem der obengenannten Wirkstoffe als adäquate Darstellung der zVT an und hat als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet Tolterodin gewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ gegeben.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Vorfeld dieses Dossiers wurde kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ durchgeführt.

Bei der Dossierpflichtprüfung des G-BA nach der Zulassung von Vibegron am 27.06.2024 wurde Pierre Fabre durch den G-BA zur Einreichung eines Festbetragsdossiers nach Anlage VI des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA bis zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Obgemsa[®] aufgefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel kam damals zum Ergebnis, dass „das Arzneimittel Obgemsa[®] mit dem neuen Wirkstoff Vibegron [...] als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 angesehen“ werde [2]. Der maßgebliche Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vibegron war der 1. Oktober 2024 [3]. Mit Beschluss des G-BA vom 12.11.2024 ist das Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a (2) SGB V zu Vibegron (überaktive Blase) vorläufig ausgesetzt. Der G-BA fordert Pierre Fabre auf, ein Nutzendossier nach § 35a (1) Satz 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V für Obgemsa[®] bis zum 01.05.2025 einzureichen [4]. Mit dem vorliegenden Nutzendossier kommt Pierre Fabre dieser Aufforderung fristgerecht nach.

Begründung der Wahl der zVT

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 Trosipiumchlorid oder Mirabegron.

Die Herleitung der zVT wird im Folgenden begründet.

Festbetragssystematik

Im Anwendungsgebiet zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms gibt es eine Reihe von Wirkstoffen mit dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC-) Code G04BD auf der 4. Ebene Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz. Hierzu zählt auch Vibegron mit dem ATC-Code G04BD15 [5]. Entsprechend der therapeutischen Vergleichbarkeit der Wirkstoffe existiert eine Festbetragsgruppe der Stufe 3 „Urologische Spasmolytika“ mit dem gemeinsamen Anwendungsgebiet „symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase“. Die Wirkstoffe dieser Festbetragsgruppe umfassen Darifenacin, Fesoterodin, Desfesoterodin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid und Mirabegron [6].

Gemäß der Voraussetzung zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 (1) Satz 2 Nr. 3 SGB V für die Festbetragsgruppe der Stufe 3 „Urologischen Spasmolytika“ hat keiner der Wirkstoffe – Darifenacin, Fesoterodin, Desfesoterodin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid und Mirabegron – einen therapielevanten höheren Nutzen im gemeinsamen Anwendungsgebiet der „symptomatischen Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase“ [7]. Somit ist nach 4. Kapitel § 25 (3) Satz 1 der VerfO des G-BA keiner der Wirkstoffe „als zweckmäßige Therapie regelmäßig [...] den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist“ [8].

Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zVT

Zur Bestimmung der zVT wurden die nachfolgenden Kriterien gemäß des 5. Kapitels § 6 Satz 4 der VerfO herangezogen:

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

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind folgende Arzneimittel zugelassen (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fachinformationen

Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Darifenacin G04BD10 Darifenacin Aristo	Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und verstärktem Harndrang, wie es bei erwachsenen Patienten mit einem Syndrom der überaktiven Harnblase auftreten kann [9].
Desfesoterodin G04BD13 Tovedeso®	Zur Anwendung bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und/oder imperativem Harndrang und/oder Dranginkontinenz, wie sie bei dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können [10].
Fesoterodin G04BD11 Toviaz®	Zur Anwendung bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und/oder imperativem Harndrang und/oder Dranginkontinenz, wie sie bei dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können [11].
Flavoxat G04BD02 Spasuret®	Flavoxat wird angewendet zur symptomatischen Linderung von Symptomen der Harnwege wie Dysurie, Harndrang, Nykturie, suprapubische Blasenschmerzen, häufiges Wasserlassen und Harninkontinenz, wie sie bei verschiedenen urologischen Beschwerden auftreten können [12].
Mirabegron G04BD12 Betmiga	Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/ oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können [13].
Oxybutynin G04BD04 Oxybutynin-ratiopharm®	Zur symptomatischen Behandlung der Überaktivität des Detrusors (Harnblasenmuskels; idiopathische oder neurogene Detrusorüberaktivität), mit den Symptomen Pollakisurie, Nykturie, imperativem Harndrang und Dranginkontinenz [14].
Propiverin G04BD06 Mictonorm Uno® 30 mg – Apogepha	Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und imperativem Harndrang bei Patienten mit überaktiver Blase [15].
Solifenacin G04BD08 Solifenacin – 1 A Pharma®	Symptomatische Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können [16].
Tolterodin G04BD07 Tolterodin – 1 A Pharma®	Zur symptomatischen Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können [17].
Trospiumchlorid G04BD09 Spasmex®	Zur symptomatischen Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz [18]
Vibegron G04BD15 Obgemsa®	Obgemsa wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom) [1].
ATC = Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch.	

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

Beckenbodentraining ist bei Harninkontinenz zu Lasten der GKV verordnungsfähig [19].

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse vor:

- Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mirabegron vom 20. November 2014 [20],
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V [21],
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V [22]
- Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V [6],
- Beschluss zur vorläufigen Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 SGB V zu Vibegron [4].

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20.11.2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Mirabegron festgestellt, dass der Zusatznutzen gegenüber der gewählten zVT Tolterodin als nicht belegt galt [20].

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Mirabegron hat der G-BA folgende Wirkstoffe als zVT bestimmt: Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid [23]. Das IQWiG stellte in der Nutzenbewertung anschließend fest, dass der pU mit einem Vergleich gegenüber Tolterodin der Festlegung der zVT des G-BA folgte [24].

Der Unterausschuss Arzneimittel hat am 10.06.2014 ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 beraten und konsentiert. Anschließend kam der Unterausschuss Arzneimittel am 08.09.2015 zu dem Ergebnis, dass die Neubildung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika“ die Voraussetzungen nach § 35 (1) Satz 2 Nr. 3 erfüllt [25]. Der G-BA hat mit Beschluss vom

15.10.2015 festgestellt, dass in Anlage IX die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 mit den Wirkstoffen Darifenacin, Fesoterodin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trospiumchlorid eingefügt wird [21].

Desfesoterodin wurde 2018 in Deutschland zugelassen, galt jedoch als aktiver Metabolit von Fesoterodin nicht als neuer Wirkstoff und unterlag somit keiner Dossierpflicht gemäß § 35a Absatz 1 SGB V [26]. In der Folge wurde Desfesoterodin der Festbetragsgruppe der „Urologischen Spasmolytika“ zugeordnet [22].

Mit Beschluss vom 16.05.2019 hat der G-BA die Eingruppierung von Mirabegron in die Festbetragsgruppe der Stufe 3 „Urologische Spasmolytika“ festgestellt [6].

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

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse darzustellen, wurde eine orientierende Recherche relevanter nationaler und internationaler Leitlinien für die Behandlung des ÜAB-Syndroms im Rahmen durchgeführt (siehe Abschnitt 3.1.3). Leitlinien wurden berücksichtigt, wenn der Versorgungskontext vergleichbar mit Deutschland ist. Als vergleichbar galten Leitlinien aus Europa und Nordamerika. Dabei wurden die folgenden aktuellen (ab 2020) Leitlinien berücksichtigt:

- Harninkontinenz der Frau, herausgegeben im Jahr 2022 durch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)/Gynécologie Suisse SGGG [27],
- Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapieherausgegeben im Jahr 2024 durch die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften [28],
- European Association of Urology (EAU)-Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower, herausgegeben im Jahr 2024 von der EAU [29],
- EAU-Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), herausgegeben im Jahr 2024 von der EAU [30],
- Guidelines on the management of non-neurogenic overactive bladder syndrome in women, herausgegeben im Jahr 2021 von der Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians [31],
- Vibegron for treating symptoms of overactive bladder syndrome, herausgegeben im Jahr 2024 von der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [32],
- Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder, herausgegeben im Jahr 2024 von The American Urological Association (AUA)/ Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU)[33],

- Clinical Practice Guidelines: Rehabilitation Interventions for Urgency Urinary Incontinence, Urinary Urgency, and/or Urinary Frequency in Adult Women, herausgegeben im Jahr 2023 [34],

Insgesamt wurden acht relevante Leitlinien identifiziert, welche Empfehlungen für Patienten mit dem ÜAB-Syndrom festhalten. Zwei konsensbasierte deutsche Leitlinien umfassen jeweils Teilpopulationen von Patienten mit ÜAB-Syndrom. Die S2k-Leitlinie *Harninkontinenz der Frau* stellt eine Zusammenführung der beiden vorherigen Leitlinien *Belastungsinkontinenz der Frau* und *Die überaktive Blase* dar und wird als Nachfolger der letztgenannten Leitlinie als relevante Quelle für den deutschen Versorgungskontext herangezogen [27]. Weiterhin wird die deutsche S2k-Leitlinie *Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten* herangezogen, da das ÜAB-Syndrom am häufigsten bei geriatrischen Patienten auftritt und dementsprechend für diese Altersgruppe besonders relevant ist [28]. Zusätzlich liegen zwei europäische Leitlinien vor. Diese umfassen die Leitlinien der EAU - *Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms* [29] sowie *Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)* [30]). Ebenfalls wurde eine polnische Leitlinie in englischer Sprache identifiziert: *The Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians guidelines on the management of non-neurogenic overactive bladder syndrome in women* [31]. Eine Empfehlung von NICE zur medikamentösen Therapie des ÜAB-Syndroms mittels Vibegron wurde im Oktober 2024 herausgegeben [32]. Die amerikanische AUA / SUFU Leitlinie *Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder* stellt Diagnose- und Therapieempfehlungen für die Gesamtheit der Patienten mit ÜAB-Syndrom zur Verfügung [33]. Die amerikanische Leitlinie für die klinische Praxis *Clinical Practice Guidelines: Rehabilitation Interventions for Urgency Urinary Incontinence, Urinary Urgency, and/or Urinary Frequency in Adult Women* stellt evidenzbasierte Empfehlungen für Rehabilitationsmaßnahmen bei Dranginkontinenz, imperativem Harndrang oder erhöhter Miktionsfrequenz für erwachsene Frauen bereit [34].

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“ [35, 36]. Insgesamt zielt die Therapie des ÜAB-Syndroms auf die langfristige Reduktion der Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität sowie eine gute Verträglichkeit der Therapie ab [33].

Vorrangig werden medikamentöse Therapieoptionen, also die symptomatische Behandlung des ÜAB-Syndroms mit urologischen Spasmolytika von den obengenannten Leitlinien als nachrangige Therapien bei Nicht-Ansprechen von nicht-medikamentösen Therapieformen empfohlen. Entsprechend kommen nicht-medikamentöse Therapien nicht als zVT in Frage. Dies entspricht auch der Bestimmung der zVT des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Mirabegron [23].

Für die medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es eine Reihe zugelassener Wirkstoffe, die Anticholinergika sowie den Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten

Mirabegron (siehe Tabelle 3-1). Von den im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen wird Oxybutynin in den obengenannten Leitlinien nicht empfohlen [27-31, 33, 34]. Bezüglich Oxybutynin führte der G-BA in der Vergangenheit bereits aus, dass Oxybutynin aufgrund seines „häufigeren Auftretens der unerwünschten Arzneimittelwechselwirkung (UAW) Mundtrockenheit und der häufigeren Therapieabbrüche als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage [kommt]“ [23]. Insgesamt betrachten die obengenannten Leitlinien Anticholinergika und Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten als gleichwertige medikamentöse Optionen bei der symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms [27-31, 33, 34].

Wahl der zVT

Die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Darifenacin, Desfesoterodin, Fesoterodin, Mirabegron, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trospiumchlorid sind nach dem Beschluss des G-BA vom 16.05.2019 der Festbetragsgruppe der Stufe 3 der urologischen Spasmolytika zugeordnet [6]. Gemäß § 35 (5) SGB V dient die Festbetragsregelung dem Ziel, zugleich eine ausreichende, zweckmäßige, wirtschaftliche sowie qualitätsgesicherte Versorgung zu gewährleisten und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen [7]. Durch die Bildung einer Festbetragsgruppe wird davon ausgegangen, dass keiner der ihr zugeordneten Wirkstoffe einem anderen deutlich überlegen ist. Dementsprechend ist auch gemäß § 35 SGB V Abs. 1b Satz 1 keiner der Wirkstoffe in der vorliegenden Festbetragsgruppe einem anderen derselbigen regelmäßig als zVT vorzuziehen [7]. Diese Einschätzung 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 [27-31, 33, 34]. Flavoxat ist für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen (siehe Tabelle 3-1). Jedoch ist Flavoxat als over the counter (OTC)-Arzneimittel nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Somit kommt Flavoxat nicht als zVT in Frage. Diese Einschätzung entspricht auch der Bestimmung der zVT durch den G-BA für Mirabegron [23].

Der G-BA legte in seiner Bestimmung der zVT für Mirabegron fest, dass Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid als zVT gewählt werden können [23]. Daher wird vor allem vor dem Hintergrund der Festbetragsgruppenbildung davon ausgegangen, dass diese Arzneimittel zzgl. dem anschließend zugelassenen Desfesoterodin als zVT in Frage kommen. Gemäß Kapitel V § 6 der Verfo kann den aufgeführten Punkten folgend jeder der Wirkstoffe Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid die zVT adäquat abbilden.

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.

Für Vibegron liegen im relevanten Anwendungsgebiet die Zulassungsstudien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 vor. Bei der Studie RVT-901-3003 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo- und aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie der Phase 3, die die Wirksamkeit von Vibegron über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen untersucht. Die für das vorliegende Nutzendossier relevante Studie ist die doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie der Phase 3, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen untersucht. Tolterodin ist der Komparator in der Studie RVT-901-3004.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.1 wurde eine orientierende Recherche zur Bestimmung der zVT durchgeführt. Ergänzend wurden frühere Nutzenbewertungen im Rahmen des AMNOG sowie Beschlüsse zur Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika“ auf Seiten des G-BA recherchiert.

Relevante nationale und internationale Leitlinien für die Behandlung des ÜAB-Syndroms wurden im Rahmen einer orientierenden Recherche in MEDLINE sowie in den Leitliniendatenbanken der Deutschen Versorgungsleitlinie, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des TRIP und der Guidelines International Network (G-I-N) identifiziert. Leitlinien wurden berücksichtigt, wenn der Versorgungskontext vergleichbar mit Deutschland ist. Als vergleichbar galten Leitlinien aus Europa und Nordamerika. Weiterhin mussten die identifizierten Leitlinien auf Deutsch oder Englisch verfügbar sein.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pierre Fabre Pharma, Obgema. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>, [Aufgerufen am: 27.02.2025]. Stand 2025
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Aufforderung zur Dossiereinreichung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Vibegron in der Indikation "Überaktive Blase" (2023-B-349 / 2024-07-A-009). 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 SGB V zu Vibegron (überaktive Blase). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10970/2024-11-22_AM-RL-XII_Vibegron_D-1116_Aussetzung_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2024]. 2024
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 SGB V zu Vibegron (überaktive Blase). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10970/2024-11-22_AM-RL-XII_Vibegron_D-1116_Aussetzung_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2024]. 2024
5. World Health Organization (WHO), WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC / DDD Index, G04BD Drugs for urinary frequency and incontinence. URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=G04BD&showdescription=no, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2024
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3792/2019-05-16_AM-RL-IX_urologische-Spasmolytika_G1S3_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2019
7. Bundesministerium der Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35 Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35.html, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 1988
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1 in Kraft getreten am 3. Januar 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2025
9. Aristo Pharma GmbH, Darifenacin Aristo. Fachinformation. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/darifenacinaristo75mg15mgretardtabletten.pdf>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2022

10. Ratiopharm, Tovedeso. Fachinformation. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Tovedeso%20Retardtabletten%20-%203.pdf?pzn=12447982>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2024
11. Pfizer, Toviaz. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011176/toviaz-r>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2023
12. Recordati, Spasuret. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013880>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2023
13. Astellas Pharma, Betmiga. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021076/betmigatm-25-mg-50-mg-retardtabletten>, [Aufgerufen am: 02.01.2025]. Stand 2024
14. Ratiopharm, Oxybutynin-ratiopharm. Fachinformation. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Oxybutynin-ratiopharm%20%205%20mg%20Tabletten%20-%204.pdf?pzn=8703853>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2024
15. Apogepha, Mictonorm Uno 30 mg. Fachinformation. URL: <https://fachinfo.de/fi/pdf/010329/mictonorm-uno-r-30-mg-hartkapseln>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. Stand 2020
16. 1 A Pharma, Solifenacin. Fachinformation. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110536569.pdf, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2023
17. 1 A Pharma, Tolterodin. Fachinformation. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110551029.pdf, [Aufgerufen am: 07.02.2025]. Stand 2022
18. Pflieger, Spasmex. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014933/spasmex-45-mg-filmtabletten>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2021
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Zweiter Teil – Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen (in Verbindung mit § 12 der Heilm-RL) (Heilmittelkatalog) Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen nach § 92 Absatz 6 Satz 1 Nummer 2 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/Heilm-RL_2024-05-16_Heilmittelkatalog.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2024]. 2024
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mirabegron. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2099/2014-11-20_AM-RL-XII_Mirabegron_2014-06-01-D-110_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 30.01.2025]. 2014
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2369/2015-10-15_AM-RL-IX-X_Uro-Spasmolytika_GIS3_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2024]. 2015

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3288/2018-04-10_AM-RL-IX-SN_Urolog-Spasmolytika_G1S3.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2018
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mirabegron. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3007/2014-11-20_AM-RL-XII_Mirabegron_2014-06-01-D-110_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2014
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 240 - Mirabegron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-528/2014-08-28_Mirabegron_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2014
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX –Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3407/2015-10-15_AM-RL-IX-X_Uro-Spasmolytika_G1S3_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2024]. 2015
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4930/2018-04-10_AM-RL-IX-SN_Urolog-Spasmolytika_G1S3_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2018
27. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)/Gynécologie Suisse SGGG, Harninkontinenz der Frau AWMF-Registernummer 015-091 Leitlinienklasse S2k Stand Dezember 2021 Version 1.0. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0911_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2022
28. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften, Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie Version: Nr. 7.1 (update 2024) S2k-Leitlinie. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-0011_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf, [Aufgerufen am: 02.01.2025]. 2024
29. European Association of Urology, Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2024.pdf>, [Aufgerufen am: 21.01.2025]. 2024
30. European Association of Urology, Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2024.pdf>, [Aufgerufen am: 21.01.2025]. 2024

31. Grzybowska, M. E., Rechberger, T., Wrobel, A., Baranowski, W., Stangel-Wojcikiewicz, K. et al. The Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians guidelines on the management of non-neurogenic overactive bladder syndrome in women. *Ginekol Pol* 2021; 92(3): 236-251.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Vibegron for treating symptoms of overactive bladder syndrome[Aufgerufen am: 21.01.2025]. 2024
33. Cameron, A. P., Chung, D. E., Dielubanza, E. J., Enemchukwu, E., Ginsberg, D. A. et al. The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder. *J Urol* 2024; 212(1): 11-20.
34. McAuley, J. A., Mahoney, A. T., Mary, M. A. Clinical Practice Guidelines: Rehabilitation Interventions for Urgency Urinary Incontinence, Urinary Urgency, and/or Urinary Frequency in Adult Women. American Physical Therapy Association 2023.
35. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167-78.
36. Abrams, P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62(5 Suppl 2): 28-37; discussion 40-2.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

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“ [1, 2]. Die multinationale, populationsbasierte Querschnittsstudie von Irwin et al. (2006) berichtet über eine Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms von 12,7 % der Bevölkerung in Deutschland, basierend auf der deutschen Studienteilpopulation [3]. Die Symptomatik des ÜAB-Syndroms ist gekennzeichnet durch den imperativen Harndrang, welches das Leitsymptom des ÜAB-Syndroms darstellt [2]. Gemäß der Definition des ICS gilt dieses Symptom als „die Beschwerde über einen plötzlichen Harndrang, der sich schwer aufschieben lässt“ [1]. Ein weiteres Symptom des ÜAB-Syndroms betrifft die Dranginkontinenz. Mit einer Episode des imperativen Harndrangs einhergehend kann eine Dranginkontinenz auftreten, bei welcher der Patient nicht in der Lage ist, rechtzeitig eine Toilette aufzusuchen [1]. Eine erhöhte Miktionsfrequenz ist definiert als „die Beschwerde des Patienten, dass er / sie am Tag zu oft Wasser lässt“ [1]. Eine erhöhte Miktionsfrequenz wird im Allgemeinen als mehr als 8 Miktionen pro Tag definiert [4, 5]. Bei gesunden Erwachsenen liegt die mediane Miktionsfrequenz bei 6 – 8 Miktionen pro Tag [6]. Die Nykturie wiederum gilt als „die Beschwerde, dass die Person einmal oder mehrmals nächtlich aufwacht, um Wasser zu lassen“ [2].

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 (Health-related quality of life, HRQoL) negativ beeinflusst [7-9]. Patienten mit dem ÜAB-Syndrom neigen dazu, viele ihrer langjährig ausgeübten sozialen und sportlichen Aktivitäten nicht mehr zu verfolgen und entwickeln Verhaltensmuster, um ihre Symptome zu bewältigen. Hierzu gehören unter anderem die Einschränkung im Bewegungsradius auf Bereiche mit ihnen bekannten Orten von Toiletten, reduzierte Flüssigkeitsaufnahme, dem Meiden sexueller Intimität und dem Tragen von Inkontinenzeinlagen [9, 10]. Patienten, die am ÜAB-Syndrom leiden, erfahren eine erhebliche Symptomlast, die mit einer reduzierten

Lebensqualität einhergeht [7]. In dieser weit verbreiteten Erkrankung besteht ein großer Behandlungsbedarf, um die unterschiedlichen Symptome der Patienten zu lindern und die Lebensqualität zu steigern. Diese Symptome werden im Folgenden näher betrachtet.

Symptomatik

Imperativer Harndrang

Der imperative Harndrang bezeichnet „die Beschwerde über einen plötzlichen Harndrang, der sich schwer aufschieben lässt“. Er kann als alleiniges Symptom des ÜAB-Syndroms auftreten, was jedoch eher ungewöhnlich ist. Dies kann insbesondere dann der Fall sein, wenn Patienten mit dem ÜAB-Syndrom ihre Flüssigkeitszufuhr stark reduzieren, um die Symptome zu lindern. Infolgedessen reduzieren sich gegebenenfalls die Miktionsfrequenz und das nächtliche Wasserlassen auf ein normales Maß außerhalb eines pathologischen Spektrums und als einziges Symptom verbleibt der imperative Harndrang. In der Regel wird der imperative Harndrang jedoch von weiteren Symptomen begleitet [2].

Dranginkontinenz

Eine Dranginkontinenz wird von der ICS definiert als die Beschwerde über ein ungewolltes Wasserlassen, welches mit einem imperativen Harndrang einhergeht [1]. In der Literatur wird zwischen den folgenden unterschiedlichen klinischen Bildern unterschieden [11]: „ÜAB nass“ (ÜAB-Syndrom *mit* Dranginkontinenz) und „ÜAB trocken“ (ÜAB-Syndrom *ohne* Dranginkontinenz). Dabei existiert kein wissenschaftlich anerkanntes Klassifikationsschema oder eine Einteilung nach Schweregraden für das ÜAB-Syndrom.

Insgesamt betrachtet bezeichnet die Harninkontinenz einen ungewollten Urinverlust. Innerhalb dieser Harninkontinenz wird die Dranginkontinenz von einer Belastungsinkontinenz (früher: Stressinkontinenz [12]) unterschieden. Diese tritt ein, wenn die Urethra sowie der Beckenboden nicht in der Lage sind, dem plötzlichen Druck auf die Blase beispielsweise beim Niesen oder Lachen standzuhalten [11]. Die Belastungsinkontinenz fällt dabei nicht unmittelbar in das Symptomspektrum eines ÜAB-Syndroms, kann aber dennoch gepaart mit einer Dranginkontinenz auftreten, was auch als Mischharninkontinenz bezeichnet wird [11, 12]. Ein schematischer Überblick dieser, für das ÜAB-Syndrom spezifischen sowie häufig überlappend auftretenden Symptome ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

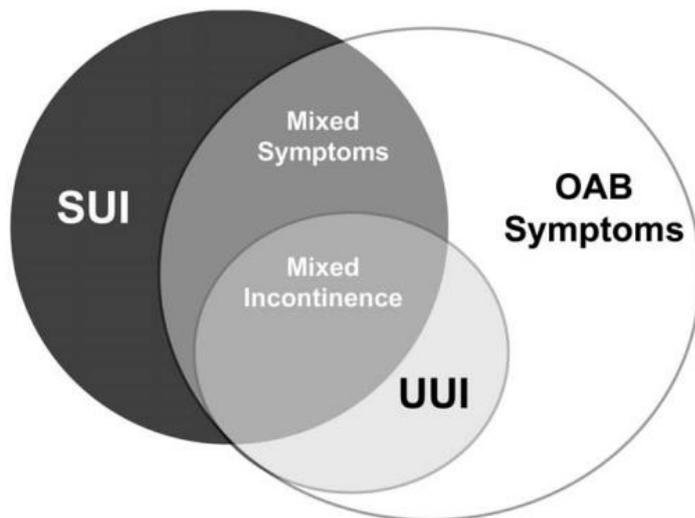


Abbildung 3-1: Schematischer Überblick über die Überlappungen von Symptomen des ÜAB-Syndroms.

OAB = Overactive bladder (überaktive Blase), SUI = Stress urinary incontinence (Belastungsinkontinenz), UUI = Urge urinary incontinence (Dranginkontinenz)

Quelle: Wein und Rackley, 2006 [11].

Erhöhte Miktionsfrequenz

Weiterhin sind zwei häufig in der Breite des Spektrums des ÜAB-Syndroms auftretende Symptome die erhöhte Miktionsfrequenz und Nykturie [1]. Beide Symptome können sowohl bei Patienten mit als auch ohne Dranginkontinenz präsent sein [2]. Eine erhöhte Miktionsfrequenz wird im Allgemeinen als mehr als 8 Miktionen pro Tag definiert [4, 5, 13]. Bei gesunden Erwachsenen liegt die mediane Miktionsfrequenz bei 6 – 8 Miktionen pro Tag [6].

Nykturie

Die Nykturie ist dadurch definiert, dass der Patient einmal oder öfter in der Nacht aufwacht, um wasserzulassen [1, 5]. Jede Nykturie-Episode ist davon gekennzeichnet, dass der Patient zuvor und danach geschlafen hat [1]. Die Prävalenz der Nykturie nimmt zwar mit dem Alter zu [14] und wird als Teil des „normalen Alterns“ betrachtet, allerdings gibt es keine „normale“ Frequenz der Nykturie [15]. In einer retrospektiven Studie wird Nykturie als das belastendste Symptom des unteren Harnwegstrakts berichtet [16]. Ferner liegt Evidenz für eine erhöhte Rate an Stürzen und Knochenfrakturen für Personen mit mehr als einer Nykturie-Episode pro Nacht vor (Fall-bedingte Frakturen Hazard Ratio: 2,20; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [1,04 4,68], $p = 0,04$) [17]. Auch in der retrospektiven klinischen Querschnittsstudie von Mori et al. (2024) wurde eine Korrelation zwischen dem Symptom Nykturie und Frakturen nachgewiesen. In dieser Studie wurden zwischen Januar 2017 und März Patientinnen eingeschlossen, bei denen das ÜAB-Syndrom erstmals diagnostiziert wurde. Unter den ÜAB-Symptomen wies die

Nykturie die stärkste Korrelation mit dem Frakturrisiko im Vergleich zu Patientinnen ohne ÜAB-Syndrom (schwere Frakturen, $p = 0,534$; Hüftfrakturen, $p = 0,449$; alle $p < 0,001$) auf [18]. Diesem Umstand der Nykturie-bedingten erhöhten Sturzgefahr trägt auch die Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten Rechnung: „Nykturie [...] spielt im Kontext einer Sturzgefährdung des geriatrischen Patienten eine wichtige Rolle“ [19].

Weiterhin haben van der Vaart et al. (2007) eine Assoziation zwischen Nykturie und einer erhöhten Depressionsrate in der geriatrischen Bevölkerung festgestellt (Odds Ratio = 1,4, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [1,1; 1,8]) [20]. Auch hinsichtlich der Lebensqualität konnten Coyne et al. (2002) zeigen, dass eine signifikant reduzierte Lebensqualität mit einer erhöhten Frequenz an Nykturie-Episoden (≤ 1 vs. > 1 Nykturie-Episode) einhergeht (mit $p < 0,0001$) [21].

Insgesamt führen mehrfache nächtliche Toilettengänge zu einer hohen Belastung für die Patienten. Demnach handelt es sich bei Nykturie um ein schweres Symptom mit hohem Leidensdruck für die Patienten.

Lebensqualität

Das ÜAB-Syndrom beeinflusst die Lebensqualität der Betroffenen teils erheblich, abhängig von der Ausprägung der Symptome [22]. Die Symptome des ÜAB-Syndroms betreffen viele Aspekte des alltäglichen Lebens wie beispielsweise das psychologische Wohlbefinden, soziale Interaktionen und Aktivitäten, sowie sexuelle und zwischenmenschliche Beziehungen [7, 8]. Weiterhin können die Produktivität auf der Arbeit und die allgemeine HRQoL durch die Symptome des ÜAB-Syndroms beeinträchtigt werden [7, 9, 23]. Coyne. et al. (2004) setzten sich mit der Wahrnehmung der Symptome mittels Symptom Bother und der Lebensqualität mittels des HRQoL-Gesamtscore, auseinander [24] und nutzten zur Quantifizierung dieser Aspekte den Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q). Dieser Fragebogen wurde zwei Jahre zuvor von Coyne et al., 2002 mit hoher Konsistenz (Cronbach's α für alle Subskalen $\geq 0,86$) validiert [21]. Der Gesamtscore zur Beurteilung des HRQoL setzt sich aus den Domänen Krankheitsbewältigung (Coping), Betroffenheit (Concern), Schlaf (Sleep) und soziale Einschränkung (Social) sowie der Wahrnehmung der Symptome anhand des Symptom Bother zusammen (siehe Abbildung 3-2). Die Höhe des Wertes zwischen 0 und 100 korreliert positiv mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, außer der Symptom Bother Score, welcher invers mit dem Wert korreliert. Im Folgenden wird Auswirkung der vier Symptome des ÜAB-Syndroms auf die Lebensqualität dargestellt.

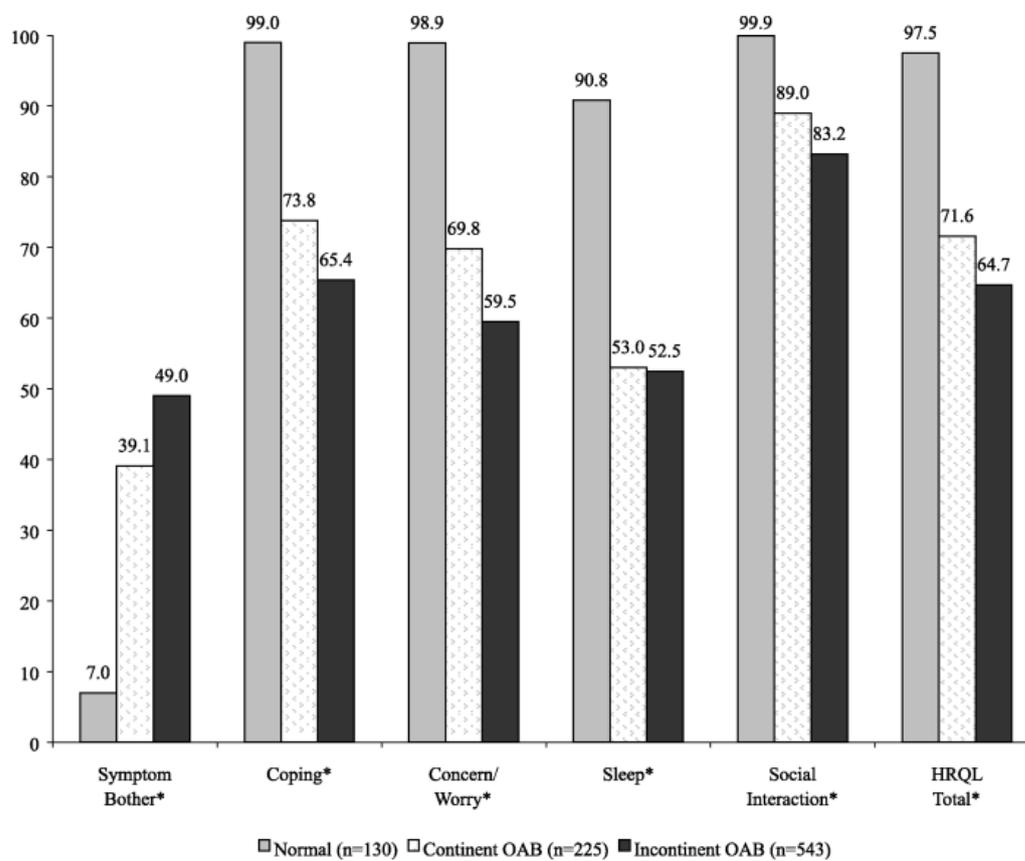


Abbildung 3-2: Der Einfluss der Symptome des ÜAB-Syndroms auf den Symptom Bother Score und die HRQoL.

Patienten, aufgeteilt nach ÜAB-Syndrom mit Kontinenz (Continent OAB) und ÜAB-Syndrom mit Inkontinenz (Incontinent OAB), gemessen mit dem OAB-q-Fragebogen. Die Höhe des Wertes zwischen 0 und 100 korreliert positiv mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Der Symptom Bother Score korreliert invers mit der HRQoL. Alle verglichenen Werte sind statistisch signifikant ($p < 0.0001$) außer bei der Subskala Schlaf. Bei dieser Subskala unterschieden sich die Scores zwischen Patienten, die unter ÜAB mit oder ohne Dranginkontinenz litten, nicht.

HRQoL = Health related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität), OAB = Overactive bladder (überaktive Blase)

Quelle: [21]

Insgesamt werden durch das ÜAB-Syndrom zahlreiche Bereiche des täglichen Lebens negativ beeinflusst [7, 8, 12]. Das ÜAB-Syndrom stellt eine chronische Erkrankung dar, welche typischerweise eine langfristige Behandlung notwendig macht und entsprechend bei der medikamentösen Behandlung eine hohe Therapiepersistenz und -adhärenz erfordert [25].

Ätiologie des ÜAB-Syndroms

Im Alltag inhibieren gesunde Menschen den Detrusor bis zur Entscheidung, Wasser zu lassen [1]. Als Detrusor werden die glatten Muskelfasern in der Harnblasenwand bezeichnet, welche über Kontraktion die Entleerung und über Entspannung das Füllen der Harnblase bewirken [26]. Im Folgenden werden die drei zentralen Theorien der Ätiologie beschrieben:

Neurogene Theorie

Das neurogen bedingte ÜAB-Syndrom entsteht entweder durch gesteigerten afferenten Input von der Blase, veränderte Verarbeitung des afferenten Inputs oder einer physischen Läsion der Axone [27]. Folglich ist der neuronale Input auf den Detrusor gestört, was die Symptome des ÜAB-Syndroms auslöst.

Die Miktion involviert viele neuronale Systeme wie ZNS, darunter den Zerebralcortex, den Pons und das Rückenmark, sowie periphere Nerven, welche den unteren Harntrakt (lower urinary tract [LUT]) innervieren [28]. Diese den LUT innervierenden peripheren Nerven gehören drei Gruppen an [26, 29, 30]:

- Parasympathische Nerven des Beckens, welche exzitatorisch auf die Blasenmuskulatur und entspannend auf die Urethra (Harnröhre) wirken und damit zur Entleerung der Blase beitragen
- Sympathische Nerven des lumbaren Rückenmarks, welche inhibitorisch auf den Blasenkörper und exzitatorisch auf den Blasenboden sowie die Urethra wirken und somit eine Entleerung der Blase verhindern
- Somatische Pudendalnerven, welche exzitatorisch auf den äußeren Schließmuskel der Urethra wirken und somit eine Entleerung der Blase verhindern

Da die Blase nur in zwei Modi operiert – Füllen und Entleeren – arbeiten viele neurale Schaltkreise in einer Art phasischem Aktivitätsmuster zwischen Kontrolle der Füll- und Entleerungsphase [31]. Füllt sich die Blase, werden strecksensitive Rezeptoren stimuliert, welche dem ZNS über Neurone kommunizieren, dass die Blase seine Kapazitätsgrenze erreicht [28]. Im Normalzustand erfolgt daraufhin das vom ZNS kontrollierte Entleeren der Blase als Antwort auf diese afferenten Signale [28, 32]. Wenn sich die Blase füllt und das ZNS die Miktion einleiten soll, wechselt das efferente Signal von einer sympathischen zu einer parasympathischen Stimulation des Detrusors [33]. Somit ist der Sympathikus über die Entspannung des Detrusormuskels und die Kontraktion des Harnröhrenschließmuskels für die Verhinderung der Miktion zuständig [26, 34]. Diese Entspannung des Detrusors wird durch den Beta-3-Adrenorezeptor über die Signaltransduktion des Neurotransmitters Noradrenalin (auch Norepinephrin genannt) vermittelt [35, 36]. Gegensätzlich zum Sympathikus ist der Parasympathikus dafür zuständig, die Miktion durch die Kontraktion des Detrusormuskels sowie die Entspannung des Harnröhrenmuskels zu initiieren [26, 34]. Der an den muskarinischen Acetylcholinrezeptor (mAChR) bindende Neurotransmitter Acetylcholin

(ACh) wirkt exzitatorisch auf den Detrusormuskel und stimuliert so dessen Kontraktion [34, 37]. Eine schematische und stark vereinfachte Darstellung der o. g. beteiligten Komponenten findet sich in Abbildung 3-3.

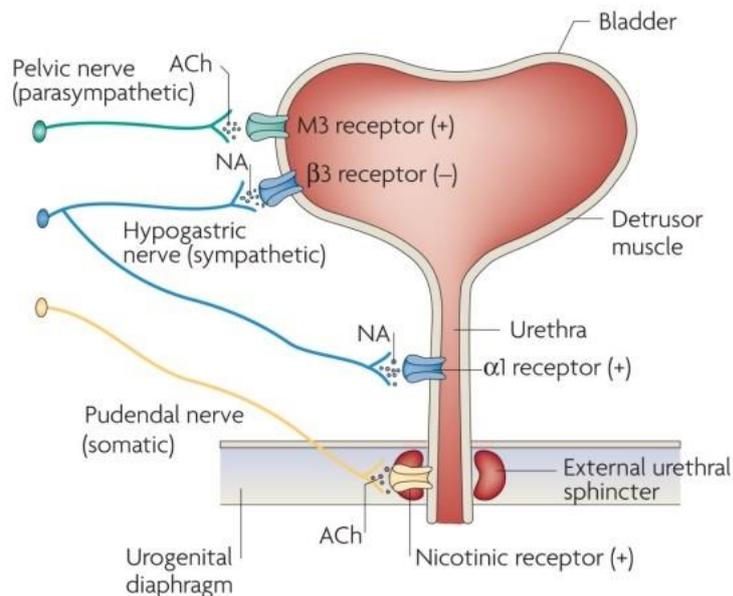


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des unteren Harnwegtrakts, dessen Innervierung und der assoziierten Neurotransmitter.

Pluszeichen zeigen eine exzitatorische, Minuszeichen eine inhibitorische Funktion der Rezeptoren an.

Abkürzungen: ACh: Acetylcholin, NA: Noradrenalin

Quelle: Verändert nach Fowler et al., 2008 [31]

Die Dysfunktion jeglicher o.g. an der Miktions beteiligter neuronaler Komponenten oder Systeme kann zu einer ÜAB beitragen, wobei verschiedene pathologische Mechanismen in den gleichen Symptomen wie bei einer ÜAB resultieren können [28]. Symptome der ÜAB können auch durch neurologische Erkrankungen und Läsionen hervorgerufen werden, wie u. a. durch die Multiple Sklerose, Parkinson-Erkrankung, Multisystematrophie, Verletzungen des Rückenmarks und die Zerebralparese. Darüber hinaus können ÜAB-Symptome auch nach einem Schlaganfall auftreten [30]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die neurogen bedingte ÜAB vermutlich entweder durch gesteigerten afferenten Input von der Blase, veränderte Verarbeitung des afferenten Inputs oder eine physische Läsion der Axone, welche integraler Bestandteil des Miktionsreflexes im Rückenmark sind, zustande kommen könnte [27].

Myogene Theorie

Der myogenen Theorie zufolge bewirkt eine Verstärkung der Kopplung der Muskelzellen zueinander die Symptome des ÜAB-Syndroms [38-40]. Die Veränderung in den Eigenschaften

der Muskelzellen löst einen unwillkürlichen Druck des Muskels auf die Blase aus, wodurch die innervierenden Neurone Schaden nehmen können [34, 39]. Als Reaktion hierauf werden die normalerweise elektrisch schwach gekoppelten Muskelzellen stärker miteinander gekoppelt. Die Konsequenz hieraus ist eine generell erhöhte Erregbarkeit, sodass der Detrusor anfälliger für spontanen Input ist und häufiger mit einer gemeinsamen Kontraktion vieler Muskelzellen reagiert [11, 34, 39, 40].

Wird die ÜAB pathophysiologisch vom Muskel ausgehend betrachtet, müssen, der Theorie der myogenen Ätiologie zufolge, Veränderungen in den Eigenschaften von Muskelzellen des Detrusors vorliegen, um eine unwillkürliche Erhöhung des Drucks auf die Blase zu bewirken [38]. Diese Druckerhöhung kann eine Ischämie der Blase hervorrufen, was wiederum in einem Schaden der intrinsischen Neurone in der Blasenwand und somit sekundären Veränderungen der Eigenschaften der glatten Muskulatur münden kann [38-40]. Normalerweise sind die Muskelfasern des Detrusors dicht innerviert, um bei den Signalen des Parasympathikus zu kontrahieren oder denen des Sympathikus zu entspannen. Gleichzeitig sind diese Muskelfasern untereinander nur schwach gekoppelt, um bei irrelevantem elektrischem Input zu gewährleisten, dass nicht der gesamte Detrusormuskel umgehend mit einer kontraktiven Antwort reagiert [34, 39]. Als Resultat der durch die Ischämie geschädigten oder absterbenden Nervenzellen reagiert die glatte Muskulatur des Detrusors in einer Form der Plastizität mit der Kopplung seiner Muskelfasern und einer generell erhöhten Erregbarkeit, was diese wiederum anfällig für gemeinsame Reaktionen auf spontanen efferenten Input macht [11, 34, 39, 40]. Folglich kann es bei der Erregung lokaler Muskelzellen zu unwillkürlichen Kontraktionen des gesamten Detrusors kommen, welche die Inkontinenz bewirken. Außerdem kann die verstärkte Kopplung der Muskelzellen laut Coolsaet et al. (1993) darin resultieren, dass durch lokale Kontraktionen benachbarte glatte Muskulatur gestreckt wird, was wiederum afferente strecksensitive Neurone aktiviert, die das Gefühl des imperativen Harndrangs vermitteln [41]. Diese Kontraktionen durch lokale Aktivität würden sich mangels Kopplung in einer gesunden Blase nicht verbreiten [39].

Urotheliogene Theorie

Als weitere ätiologische Möglichkeit für das ÜAB-Syndrom wird zusätzlich das Urothel (Epithelgewebe der ableitenden Harnwege) als responsives Gewebe diskutiert, welches nicht nur eine simple Barriere darstellen soll, sondern aktiv zur Blasenfunktion beiträgt [27, 38, 42, 43]. Durch seine Fähigkeit, den exzitatorischen Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) zu synthetisieren und sekretieren [43, 44] besteht die Annahme, dass eine erhöhte Freisetzung dieses Transmitters die Symptome des ÜAB-Syndroms auslösen kann. Schließlich wird von einem idiopathischen ÜAB-Syndrom gesprochen, wenn die Ursache des ÜAB-Syndroms nicht bestimmt werden kann [28, 45].

Als dritte ätiologische Möglichkeit für das ÜAB-Syndrom wird ebenfalls das Urothel (Epithelgewebe der ableitenden Harnwege) als responsives Gewebe diskutiert, welches nicht nur eine simple Barriere darstellen soll, sondern aktiv zur Blasenfunktion beiträgt [27, 38, 42,

43]. Es ist in der Lage, mechanische, thermale und chemische Reize zu detektieren [38, 43] sowie u. a. den exzitatorischen Neurotransmitter Acetylcholin zu synthetisieren und zu sekretieren [43, 44]. In der Folge kann das Urothel über Transmitterausschüttung die Erregbarkeit afferenter Nerven erhöhen und somit indirekt die Detrusoraktivität beeinflussen [38, 43]. Einer Theorie zufolge könnte eine erhöhte ACh-Freisetzung aus dem Urothel über das normale Level hinaus während der Füllphase für die Symptome des ÜAB-Syndroms verantwortlich sein [27].

Neben ACh ist das Urothel auch in der Lage andere Substanzen freizusetzen und somit während der Füllphase als Antwort auf das Strecken des Detrusors als sensorisches Element zu fungieren. Zu diesen Substanzen zählen Adenosintriphosphat (ATP), Prostaglandine und Stickstoffmonoxid (NO), welche zusammen mit ACh Nervenzellen, Muskelzellen, Interstitialzellen und Immunzellen beeinflussen können [27]. Eine erhöhte Sensitivität der sensorischen Rezeptoren im Urothel für ACh könnte zu einem Feedback zum ZNS führen, welches dementsprechend den für das ÜAB-Syndrom typischen imperativen Harndrang verursachen kann [11, 46]. Ebenfalls besteht die Möglichkeit, dass eine erhöhte Expression des Urothelial neural growth factors (NGF) zu einer erhöhten Sensitivität von suburothelialen afferenten Neuronen führt, was wiederum in einer neuronalen Hyperinnervation und Detrusorüberaktivität mündet [27]. Für einen Beitrag des Urothels in der Pathophysiologie des ÜAB-Syndroms spricht, dass eine chronische Verletzung des Urothels zu einer Erhöhung der Miktionsfrequenz und einer Reduktion des Miktionsvolumens führen kann [38].

Wenn die Ursache des ÜAB-Syndroms nicht bestimmt werden kann, spricht man von einem idiopathischen ÜAB-Syndrom [28, 45]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die pathophysiologische Ätiologie der ÜAB komplex und unvollständig verstanden ist [42, 47]. Das ÜAB-Syndrom kann das Ergebnis einer Vielzahl verschiedener neurogener, myogener und urotheliogener Beeinträchtigungen sowie einer Kombination dieser Faktoren sein und bleibt Gegenstand weiterer Forschung [38, 42]. Gleichzeitig müssen andere Erkrankungsursachen für die vorliegenden Symptome ausgeschlossen werden, um, der Definition der ICS nach, die Kriterien für eine ÜAB zu erfüllen [5].

Diagnostik

Die Diagnose des ÜAB-Syndroms erfolgt durch den Arzt mittels einer Reihe an Basis-Untersuchungen. Stellen sich Patienten mit Symptomen des ÜAB-Syndroms vor, sind relevanten Leitlinien zufolge eine umfassende Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Urinuntersuchung durchzuführen [12, 19, 48-50]. Dies dient dazu, andere mögliche Störungen, Erkrankungen oder Infektionen auszuschließen, welche für die Symptome verantwortlich sein könnten. Folglich ist die Diagnose des ÜAB-Syndroms eine Ausschlussdiagnose [51].

Bei der Anamnese sollten die Symptome des ÜAB-Syndroms erfragt werden. Hierbei ist auch zu eruieren, wie stark der Patient unter den Symptomen leidet, um eine geeignete Therapieentscheidung zu ermöglichen und dem Patienten eine realistische Erwartungshaltung

an die Therapieziele zu kommunizieren. Ebenfalls sollten Informationen über die Trinkgewohnheiten und die Miktionshäufigkeit am Tag und in der Nacht dokumentiert werden, wobei das Führen eines Patiententagebuchs zur Erfassung der Symptome des ÜAB-Syndroms hierbei helfen kann [48-50]. Das Patiententagebuch kann über die Diagnostik hinaus genutzt werden, um die Therapieeffizienz zu verfolgen und dem Patienten dabei behilflich sein, ein Bewusstsein für die Miktionsgewohnheiten zu schaffen und gegebenenfalls Trigger für Inkontinenzepisoden zu erkennen [13]. Validierte und adäquate Fragebögen wie beispielsweise der OAB-q können bei der Quantifizierung der Symptome und ihrem Einfluss auf die HRQoL unterstützen [48-50].

Zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen sollten Komorbiditäten, gegebenenfalls in der Vergangenheit durchgeführte Operationen und die aktuelle Medikation ausführlich im Rahmen der Anamnese dokumentiert werden [48-50]. Bei geriatrischen Patienten gilt es, auch die mentale und körperliche Leistungsfähigkeit einzuschätzen, um mit Hinblick auf therapeutische Optionen zu evaluieren, in welchem Umfang der Patient in der Lage ist, Verhaltenstherapien durchzuführen [19]. Die körperliche Untersuchung beinhaltet Untersuchungen des Abdomens, der unteren Extremitäten, des Urogenitaltrakts und des Rektums. Auch hierbei sollen andere mögliche Ursachen für Symptome des ÜAB-Syndroms ausgeschlossen werden [48]. Die Urinuntersuchung dient dem Ausschluss einer möglichen Harnwegsinfektion, da eine solche die Blasenfunktion direkt beeinflussen kann [12, 48].

Die Leitlinie Harninkontinenz der Frau erachtet die Urodynamik als Goldstandard zur Beurteilung von Symptomen des unteren Harndrangs. Bei der urodynamischen Untersuchung wird der Blasendruck mittels zwei Kathetern in der Harnröhre und im Enddarm gemessen. Gleichzeitig kann die Blase auch mittels des Katheters künstlich befüllt werden, um die Reaktion der Blase auf die Füllung zu ermitteln. Mittels der Ergebnisse der Urodynamik lässt sich das Beschwerdebild quantifizieren und die Symptomatik, sowie die Pathophysiologie zuordnen [12]. Eine urodynamische Untersuchung sollte nicht bei der Initialdiagnostik, sondern erst bei Patienten erfolgen, welche auf mehrere Behandlungen nicht angesprochen haben, und bei welchen der behandelnde Arzt aufgrund der Patientenanamnese eine solche Untersuchung als notwendig erachtet [12, 48]. Weiterhin sollte eine urodynamische Untersuchung nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus den Ergebnissen eine therapeutische Konsequenz ableiten lässt. Beispielsweise kann eine urodynamische Untersuchung bei Patienten mit ÜAB-Syndrom vor einer operativen Maßnahme durchgeführt werden, wodurch sich manche Operationen aufgrund der Untersuchungsergebnisse vermeiden lassen und häufiger Medikamente verordnet werden [12].

Altersspezifische Merkmale

Das ÜAB-Syndrom tritt mit fortschreitendem Alter häufiger auf [3, 52, 53]. Ein alternder Detrusormuskel könnte die Erklärung für die Veränderung der Detrusoraktivität sein. Mögliche Gründe für den alternden Detrusor können Veränderungen anatomischer und physiologischer Natur sein, darunter ein erhöhter Kollagengehalt, eine reduzierte Innervation, Veränderungen

der Zellverbindungen, ein erweiterter Zwischenraum zwischen Muskelzellen, sowie eine Sensitivitätsveränderung der sensorischen afferenten Neurone [54].

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Insgesamt können die Ursachen und das Symptom der Dranginkontinenz beim ÜAB-Syndrom bei Männern und Frauen variieren, vor allem aufgrund anatomischer Unterschiede und spezifischer Gesundheitszustände [12, 49, 50].

Die Dranginkontinenz, welches ein Symptom des ÜAB-Syndroms darstellt, ist bei Frauen häufiger ausgeprägt als bei Männern [10, 55, 56]. Weiterhin beobachteten Stewart et al. (2003), dass es bei Frauen einen steileren altersbedingten Anstieg bei den Prävalenzen des ÜAB-Syndroms mit Dranginkontinenz als bei Männern gibt [56]. Dies wird aus anatomischer Sicht mit einem schwächeren Blasen Hals sowie Harnröhrenschließmuskel bei Frauen in Verbindung gebracht. Aus physiologischer Sicht wird ein Östrogenmangel bei Frauen dem ÜAB-Syndrom in Verbindung gebracht, welche bei hormonellen Veränderungen wie beispielsweise der Menopause auftreten kann [40, 57]. Östrogen und Progesteron können sich auf die Blasenkontraktion sowie die Miktionsfrequenz auswirken [40]. Da eine verkleinerte Blasenkapazität mit der Frequenz des imperativen Harndrangs assoziiert ist und Frauen eine kleinere Blasenkapazität aufweisen als Männer, könnte dies einen weiteren Grund für die erhöhte Prävalenz des ÜAB-Syndroms mit Dranginkontinenz bei Frauen darstellen [58].

Bei Männern wiederum wird Dranginkontinenz mit benigne Prostatahyperplasie (BPH) und Blasenauflassobstruktion (BOO) assoziiert [11]. Weiterhin wird vermutet, dass die Prostata bei Männern eine zusätzliche urethrale Unterstützung bietet, sodass eine Inkontinenz seltener auftritt als bei Frauen. Eine Belastungsinkontinenz ist bei neurologisch gesunden Männern sehr ungewöhnlich und tritt fast ausschließlich nach Operationen im unteren Harntrakt [2] auf. Darüber hinaus ist der altersbedingte Anstieg der Prävalenz des ÜAB-Syndroms ohne Dranginkontinenz bei Männern stärker als bei Frauen [56].

Zielpopulation

Die Zielpopulation ergibt sich aus Fachinformation von Vibegron (Obgemsa®) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet [59]:

„Obgemsa® wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).“

Art und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlungsbedarf

Die Symptome des ÜAB-Syndroms, der imperative Harndrang, die Dranginkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz und Nykturie beeinflussen die Lebensqualität der Patienten sehr stark [15, 24]. Zur medikamentösen Behandlung des ÜAB-Syndroms gibt es verschiedene zugelassene Wirkstoffe (siehe Tabelle 3-1), allerdings sind die Therapieadhärenz und -persistenz häufig sehr gering, was auch von relevanten Leitlinien aufgeführt wird [12, 19, 49, 50].

Mit Vibegron steht den Ärzten ein langfristig wirksamer, hochselektiver und gut verträglicher Wirkstoff der Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten (siehe Modul 2) bei der symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms zur Verfügung. Seit seiner Markteinführung im Oktober 2024 erweitert Vibegron das therapeutische Spektrum an wirksamen Wirkstoffen bei gleichzeitiger Verbesserung der Verträglichkeit und Sicherheit. Die NICE Guidance aus dem Jahr 2024 empfiehlt Vibegron als medikamentöse Behandlungsoption zur Behandlung des ÜAB-Syndroms [60]. Entsprechend den relevanten Leitlinien (siehe Abschnitt 3.1.2) umfassen die Behandlungsoptionen des ÜAB-Syndroms nichtmedikamentöse, medikamentöse und operative Therapien [12, 19, 48-50, 61, 62]. Im Folgenden werden die empfohlenen Therapieoptionen des ÜAB-Syndroms beschrieben

Therapieoptionen

Nicht-medikamentöse Therapien

Als nicht-medikamentöse Maßnahmen werden eine Reihe verschiedener Verhaltensinterventionen wie Reduktion des Koffeinkonsums, Reduktion eines möglichen Übergewichts und die Regulierung der Flüssigkeitsaufnahme aufgeführt. Weiterhin wird Beckenbodentraining empfohlen, da keine unerwünschten Nebenwirkungen zu erwarten sind, allerdings fordern diese Therapieformen die aktive Kooperation des Patienten. Eine weitere Möglichkeit der konservativen Therapie stellt das Blasentraining dar, in welchem im Rahmen einer Patientenschulung Entleerungsintervalle aufgebaut und sukzessive gesteigert werden, um Kontrolle über die Dranginkontinenz zu erlangen und das Vertrauen in die eigene Kontrolle der Blasenfunktion zu stärken [12, 19, 48-50, 61, 62]. Verhaltenstherapien benötigen eine hohe Motivation seitens des Patienten und scheitern mit hohen Abbruchsraten häufig aufgrund mangelnder Effektivität und unzureichender Nachsorge [63].

Medikamentöse Therapien

Wenn nicht-medikamentöse Therapieoptionen keinen ausreichenden Erfolg erzielen konnten, oder der Patient nicht willens oder in der Lage ist, bei diesen im notwendigen Umfang mitzuwirken, können medikamentöse Therapien angeboten werden. In den Empfehlungen relevanter Leitlinien stellen sich die Wirkstoffe der Anticholinergika und der Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten als gleichwertig dar. Dementsprechend werden medikamentöse Therapieoptionen von den behandelnden Ärzten individuell nach dem jeweiligen Risikoprofil gewählt [12, 19, 48-50, 61, 62].

In Tabelle 3-2 sind die Empfehlungen der relevanten Leitlinien zur medikamentösen Therapie des ÜAB-Syndroms dargestellt.

Unter den medikamentösen Behandlungsformen des ÜAB-Syndroms stehen unter anderem Medikamente aus der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3“ mit dem gemeinsamen Anwendungsgebiet der symptomatischen Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase zur Verfügung. Für diese Einschätzung spricht auch die Bildung der Festbetragsgruppe der urologischen Spasmolytika durch den G-BA [64], welche dazu dient, eine ausreichende, zweckmäßige, wirtschaftliche sowie qualitätsgesicherte Versorgung zu gewährleisten [65]. Entsprechend spricht auch die Festbetragsgruppenbildung der urologischen Spasmolytika dafür, dass die in relevanten Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe als gleichwertige medikamentöse Therapieoptionen zu betrachten sind. Kürzlich wurde ebenfalls von NICE eine Empfehlung für den Einsatz von Vibegron zur Behandlung des ÜAB-Syndroms hinzugefügt [60].

Tabelle 3-2: Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des ÜAB-Syndroms in den relevanten Leitlinien

Leitlinien	Medikamentöse Therapien
Harninkontinenz der Frau (2021)	Anticholinergika und Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten sind gleichwertig in der medikamentösen Behandlung des ÜAB-Syndroms [12]
Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie (2024)	Anticholinergika und Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten sollten anhand des Risikoprofils eingesetzt werden [19]
Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (2024)	Anticholinergika und Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten sind gleichwertig in der Behandlung des ÜAB-Syndroms [49]
Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) (2024)	Anticholinergika und Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten sind gleichwertig in der Behandlung von Männern mit mittleren bis schweren Symptomen des unteren Harnwegstrakts, welche hauptsächlich Symptome der Blasenfüllung aufweisen [50]
NICE Guidance: Vibegron for treating symptoms of overactive bladder syndrome (2024)	Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten werden nur für die symptomatische Behandlung des ÜAB-Syndroms empfohlen, wenn Anticholinergika kontraindiziert oder klinisch ineffektiv sind oder inakzeptable Nebenwirkungen auftreten [60]

Leitlinien	Medikamentöse Therapien
The Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians guidelines on the management of non-neurogenic overactive bladder syndrome in women (2021)	Anticholinergika und Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten sind gleichwertig in der medikamentösen Behandlung des ÜAB-Syndroms [62]
The AUA / SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder (2024)	<ul style="list-style-type: none"> - Shared decision making“ an Stelle von hierarchischen Therapielinien: Arzt und Patienten entscheiden nach individuellen Bedürfnissen und dem Risikoprofil - Der Einsatz von Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten wird typischerweise bevorzugt vor anticholinergen Therapieoptionen ausprobiert [48]
Clinical Practice Guidelines: Rehabilitation Interventions for Urgency Urinary Incontinence, Urinary Urgency, and/or Urinary Frequency in Adult Women (2023)	Patienten sollten von ihrem Arzt über verbesserte Ergebnisse aufgeklärt werden, wenn ihre medikamentöse Behandlung mit Beckenbodentraining kombiniert werden [61]
AUA / SUFU = American Urological Association/Society of Urodynamics Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction; LUTS = Symptome des unteren Harnwegstrakts (Lower urinary tract symptoms); NICE = Naional Institute for Health and Care Excellence; ÜAB = Überaktive Blase	

Operative Therapien

Sprechen Patienten mit dem ÜAB-Syndrom nicht auf die Therapie mit Anticholinergika oder Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten an oder liegen nicht tolerable unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen vor, wird die minimalinvasive Injektion des Neurotoxins Botulinumtoxin A empfohlen, welches präsynaptisch die Ausschüttung von Acetylcholin verhindert und somit eine Reduktion der Detrusorkontraktilität bewirkt [12, 19, 49, 50]. Als weitere operative Behandlungsmöglichkeit nach Ausbleiben eines Ansprechens auf andere Behandlungsformen steht laut Empfehlung u. a. der *Leitlinie Harninkontinenz der Frau* die elektrische Neuromodulation zur Verfügung, bei der Nerven stimuliert werden, die wiederum die Blase und die umliegende Muskulatur beeinflussen [12]. Als letzte Möglichkeit können eine operative Blasenaugmentation (Erweiterung der Blasenkapazität durch Aufnähen eines Darmsegments) oder eine operative Harnableitung bei der Behandlung des ÜAB-Syndroms zum Einsatz kommen, wenn andere Behandlungsmethoden versagt haben [12, 19, 49, 50].

Hohe Rate an Therapieabbrüchen unter medikamentösen Behandlungen

Für Patienten mit dem ÜAB-Syndrom, bei denen eine nicht-medikamentöse Therapie keinen ausreichenden Erfolg erzielen konnte, sind medikamentöse Therapien angezeigt. Dennoch ist die Therapieabbruchrate bei medikamentösen Behandlungen hoch [12]. Daher existiert ein hoher ungedeckter Bedarf an langfristig wirksamen und verträglichen Medikamenten für Patienten, die für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen und durch eine solche Therapie den Schweregrad ihrer Symptome reduzieren möchten. Die Ziele der Behandlung

sollten das Maximieren der Symptomkontrolle und der Lebensqualität sein [5]. Zu den Symptomen des ÜAB-Syndroms zählen der imperative Harndrang, Dranginkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz und Nykturie [1].

Anticholinergika stellen aktuell die am meisten verordnete medikamentöse Behandlungsmöglichkeit des ÜAB-Syndroms dar [12, 61]. Sie sind gemäß relevanten nationalen und internationalen Leitlinien wirksam in der Reduktion der Symptome, aber auch mit hohen Abbruchraten verbunden [12, 19, 49, 50]. Durchschnittlich dauert es 30 – 50 Tage, bis es zum Therapieabbruch kommt. Abbruchraten von 61 % – 88 % innerhalb eines Jahres und 85 % – 92 % innerhalb von 18 Monaten werden berichtet [12]. 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 [26]. Darüber hinaus untersuchte Song et al. (2021) mittels einer Meta-Analyse die Gesamtpersistenzrate von Medikationen zur Behandlung des ÜAB-Syndroms. Hier lag die Gesamtpersistenzrate nach 12 Monaten bei 21,8 % [66].

Eine Studie von Benner et al. (2009) widmete sich mittels einer Screening-Umfrage den Gründen für Therapieabbrüche in der Behandlung mit Anticholinergika. Die teilnehmenden Patienten hatten die Möglichkeit, mehrere Gründe anzugeben. 89 % der Patienten, die mindestens eine Therapie zur Behandlung des ÜAB-Syndroms mit Anticholinergika abbrachen, gaben ein ausbleibendes Therapieansprechen bzw. nicht erfüllte Erwartungen, sowie mangelnde Verträglichkeit als Gründe an. 11,2 % der Patienten mussten die Behandlung abbrechen, weil Komorbiditäten oder andere Medikamente eine Anticholinergika-Behandlung kontraindizierten [67]. Leron et al. (2018) führen als möglichen Grund für mangelnde Therapietreue in den ersten zwei bis drei Monaten an, dass eine mögliche Verbesserung nur graduell oder nur geringfügig auftritt [5].

Mit der Zulassung von Vibegron in den USA im Jahre 2020 liegen bereits Daten zur Therapieadhärenz im Vergleich zu anderen urologischen Spasmolytika vor [68]. Eine retrospektive Analyse zur Therapieadhärenz in den USA zeigt, dass Patienten unter Behandlung mit Vibegron eine signifikant höhere Therapiepersistenz und -adhärenz im Vergleich zu Mirabegron oder Anticholinergika aufwiesen. Die Therapieadhärenz wurde definiert als eine Einnahme des jeweiligen Medikaments an 80 % der Tage zwischen Beginn und Ende des Follow-up-Zeitraums. Patienten, die mit Vibegron behandelt wurden, sind mittels Propensity Score Matching jeweils in einem 1:2-Verhältnis Patienten aus den Mirabegron- und Anticholinergika-Kohorten zugeordnet worden, um Adhärenz und Persistenz zu vergleichen. Im Vergleich zwischen Vibegron und Mirabegron wurden für Vibegron 4.921 Patienten und für Mirabegron 9.842 Patienten eingeschlossen. Für den Vergleich zwischen Vibegron und Anticholinergika waren es jeweils 4.676 Patienten (Vibegron) und 9.352 Patienten (Anticholinergika), die eingeschlossen wurden.

Die Adhärenz war bei Patienten unter Vibegron signifikant höher als jene bei Patienten unter Mirabegron (49,0 % vs. 45,1 %; $p < 0,001$). Ebenfalls zeigten Patienten bei Vibegron-Behandlung eine signifikant höhere Therapieadhärenz gegenüber Patienten auf, welche mit Anticholinergika behandelt wurden (49,1 % vs. 38,5 %; $p < 0,001$). Darüber hinaus wiesen Patienten unter Vibegron-Behandlung eine deutliche und signifikante höhere Therapiepersistenz als Patienten unter Mirabegron-Behandlung auf (mediane Persistenz 171 Tage; 95 %-KI: [159; 182] vs. 128 Tage; 95 %-KI: [122;137]; $p < 0,001$) [68].

Ein noch stärkerer Unterschied in der Therapiepersistenz zugunsten von Vibegron zeigt sich im Vergleich gegenüber Anticholinergika (mediane Persistenz 172 Tage; 95 %-KI: [159;183] vs. 91 Tage; 95 %-KI: [91], $p < 0,001$) [68]. Aus diesen Real-World-Evidence-Daten geht hervor, dass Patienten mit Vibegron länger mit einem sicheren und wirksamen Medikament medikamentös gegen das ÜAB-Syndrom behandelt werden können.

Medikamentöse Behandlung von geriatrischen Patienten

Ein weiterer Vorteil von Vibegron ist die Möglichkeit, bei polymedikamentös behandelten Patienten zum Einsatz zu kommen, da keine wichtigen CYP-Enzyme gehemmt werden [69]. 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 %, $p < 0,001$) [70]. Dies ist besonders relevant bei älteren Patienten, da diese häufiger polymedikamentös behandelt werden und das ÜAB-Syndrom in dieser Altersgruppe häufig auftritt [3]. Außerdem wird bei geriatrischen Patienten die Wirkstoffgruppe der Anticholinergika nur mit Vorsicht empfohlen, da diese die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und kognitive Beeinträchtigungen in dieser Altersgruppe besonders schwerwiegend sind [19]. Eine hohe anticholinerge Last wird mittlerweile auch mit einem erhöhten Risiko für Demenz in Verbindung gebracht [71-73], worauf auch in der Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten hingewiesen wird [19].

Weiterhin führt der Einsatz von Anticholinergika typischerweise „sehr häufig“ zu der Nebenwirkung Mundtrockenheit. In der 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten Phase 3 Studie RVT-901-3003 brach keiner der Patienten (0 %) im Vibegron-Behandlungsarm die Therapie wegen Mundtrockenheit ab, dies war im Tolterodin-Behandlungsarm bei 4 Patienten (0,9 %) der Fall [74]. Zudem führen die anticholinergen Eigenschaften typischerweise zu häufigen Nebenwirkungen wie Dyspepsie und Verstopfungen [75-82].

Durch die bereits erwähnte hohe Abbruchrate bei der Therapie mit Anticholinergika und dadurch, dass eine medikamentöse Therapie individualisiert sein sollte [83], besteht trotz verfügbarer Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms weiterhin ein Bedarf nach langfristig sicheren und wirksamen Arzneimitteln.

Mit Vibegron steht den Ärzten ein neuer Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten zur Verfügung, um das ÜAB-Syndrom medikamentös zu behandeln.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vibegron

Seit seiner Markteinführung im Oktober 2024 in Deutschland hat sich Vibegron als wirksames Medikament mit hoher Verträglichkeit in der Versorgung von Patienten mit dem ÜAB-Syndrom etabliert.

Vibegron greift mit seinem Wirkmechanismus an der Relaxation des Detrusormuskels an und lindert effektiv die Symptome des ÜAB-Syndroms bei gleichzeitig langfristiger Verträglichkeit und Sicherheit. Durch seine hohe Selektivität für Beta-3-Adrenozeptoren in der Blase werden Beta-1 und Beta-2-Adrenozeptoren im Herzen nicht stimuliert (siehe Modul 2), sodass kardiovaskuläre Ereignisse sehr selten sind. Ebenfalls tritt im Vergleich zu Anticholinergika die Nebenwirkung „Mundtrockenheit“ signifikant seltener bei der Behandlung mit Vibegron auf. Weiterhin zeigen Real-World-Evidence-Daten, dass die Einnahme von Vibegron mit einer signifikant erhöhten Persistenz und Adhärenz verbunden ist [68]. Folglich profitieren Patienten mit dem ÜAB-Syndrom durch Vibegron langfristig von einer effektiveren Linderung ihrer Symptome und einer gesteigerten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Vibegron zeigt eine bessere Wirksamkeit bei der Reduktion der Inkontinenz-Episoden (Gesamt- sowie Dranginkontinenz) im Vergleich zu Tolterodin. Auch hinsichtlich der Wahrnehmung der Symptome weist Vibegron eine erhöhte Wirksamkeit auf. Gleichzeitig hat Vibegron eine verbesserte Verträglichkeit.

Ebenfalls erhöht Vibegron durch seinen alternativen Wirkmechanismus nicht die anticholinerge Last der Patienten, welche bei geriatrischen Patienten mit kognitiven Störungen in Verbindung gebracht wird. Folglich steht insbesondere auch für diese Patientengruppe mit ÜAB-Syndrom ein Wirkstoff mit einer besseren Wirksamkeit und höherer Verträglichkeit zur Linderung ihrer Symptome zur Verfügung steht. Entsprechend füllt Vibegron eine therapeutische Lücke bei der medikamentösen, symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms bei Erwachsenen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vibegron konnte in der vorliegenden Studie RVT-901-3004 über 52 Wochen nachgewiesen werden [84], wobei für Details auf das Modul 4A verwiesen wird.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Herleitung

Für die Ermittlung der Patientenzahlen in Deutschland wurde die Fachliteratur nach relevanten nationalen und internationalen epidemiologischen Studien durchsucht. Es wurden nur Studien berücksichtigt, in denen die nachstehenden Punkte erfasst wurden:

- Population,
- Region,
- Alter und
- Sprache.

Da es sich bei dem ÜAB-Syndrom um ein Krankheitsbild handelt, welches durch einen Symptomkomplex definiert wird, wurden ausschließlich epidemiologische Studien berücksichtigt, in denen die Klassifizierung des ÜAB-Syndroms gemäß der ICS-Definition vorgenommen wurde [1, 2]. Danach beinhaltet das ÜAB-Syndrom imperativen Harndrang, mit und ohne Dranginkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz und Nykturie. Studien mit Daten aus Deutschland waren primär von Relevanz. Falls keine Studien mit Daten für Deutschland vorlagen, wurden Studien aus dem europäischen Raum bevorzugt. Darüber hinaus wurden nur epidemiologische Studien berücksichtigt, in denen Daten von erwachsenen Patienten mit ÜAB-Syndrom erfasst wurden [59]. Insgesamt wurden nur epidemiologische Studien in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.

Prävalenz

Für die Ermittlung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms wurde mittels der Terme ((prevalence[Title] AND "overactive bladder"[Title]) OR (epidemiology[Title] AND "overactive bladder"[Title])) OR (population[Title] AND "overactive bladder"[Title]) in der Datenbank MEDLINE nach relevanten Prävalenzstudien seit dem Jahr 2000 gesucht. Hieraus

ergaben sich 195 Treffer (Pubmed Stand 24.01.2025). Nach Ausschluss der Treffer, die nicht die o. g. Kriterien erfüllten, verblieben sechs Studien. Diese sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Übersicht der identifizierten Studien, die in Europa durchgeführt wurden und sich nicht auf Subpopulationen der Patienten mit ÜAB-Syndrom beschränken

	Länder	Design Teilnehmeranzahl Studienzeitraum	Ge- schlechter (Anteil in %)	Alters- spanne	Prävalenz
Temml et al. (2005) [85]	Österreich	Umfrage im Rahmen von Gesundheitsunter- suchungen und auf Einladungsbasis 2.418 Teilnehmer insgesamt 2.352 Teilnehmer gemäß ICS- Kriterien ^a Zeitraum: k. A.	Frauen (50,2 %) Männer (49,8 %)	20 – 91 Jahre	Gesamt: 10,8 % Frauen: 13,7 % Männer: 7,8 %
Irwin et al. (2006) [3] Hampel et al. (2006) [86]	Kanada, Deutschland, Italien, Schweden, Vereinigtes Königreich	Telefon-Interview 19.165 Teilnehmer (4.244 in Deutschland) Zeitraum: 2005	Frauen (ca. 50 %) ^b Männer (ca. 50 %)	≥ 18 Jahre	Gesamtpopula- tion Gesamt ^b : k. A. Frauen: 12,8 % Männer: 10,8 % Deutsche Population^b Gesamt: 12,7 % Frauen: 13,7 % Männer: 11,7 %
Tikkinen et al. (2007) [87]	Finnland	Per Post versendete Fragebögen 3.467 Teilnehmer Zeitraum: 2003 – 2004	Frauen (52,4 %) Männer (47,6 %)	18 – 79 Jahre	Gesamt: 8 % Frauen: 9,3 % Männer: 6,5 %
Wennberg et al. (2009) [88]	Schweden	Per Post versendete Fragebögen 1.408 Teilnehmer Zeitraum: 2007	Frauen (100 %) Männer (0 %)	≥ 20 Jahre	Frauen: 26 %
Malmsten et al. (2010) [89]	Schweden	Per Post versendete Fragebögen 2.317 Teilnehmer Zeitraum: 2003	Frauen (0 %) Männer (100 %)	56 – 103 Jahre	Männer: 44,4 %
Kogan et al. (2014) [90]	Russland, Tschechien, Türkei	Computerunter- stütztes Telefon- Interview 3.130 Teilnehmer	Frauen (52 %) Männer (48 %)	≥ 18 Jahre	Gesamtpopula- tion Gesamt: 24 % Frauen: 28 %

	Länder	Design Teilnehmeranzahl Studienzeitraum	Ge- schlechter (Anteil in %)	Alters- spanne	Prävalenz
		Zeitraum: 2010			Männer: 18 % Tschechische Population: Gesamt ^c : 18,5 % Frauen: 22 % Männer: 15 %
<p>a: In der Studie von Temml et al. (2005) wird angegeben, dass aus der ursprünglich erfassten Population von 2.418 Teilnehmern 28 Männer und 38 Frauen aufgrund von Infektionen oder anderweitiger offensichtlicher Pathologien nicht zu den Patienten mit ÜAB-Syndrom gezählt wurden. Folglich wurden 2.352 Teilnehmer für die Studie berücksichtigt. Der Anteil der Frauen und Männer wurde entsprechend anteilig auf Basis dieser Zahl wie folgt berechnet: Frauen: 1.219 - 38 = 1.181 Männer: 1.119 - 28 = 1.171 Anteil Frauen: 1.181/2.352 = 50,2 % Anteil Männer: 1.171/2.352 = 49,8 %.</p> <p>Die Daten aus der deutschen Teilpopulation werden nicht in der Publikation von Irwin et al. (2006) angegeben. Diese Daten wurden dem Abstract eines Posters des 17. Arbeitstreffens des Forum Urodynamikum e. V. von Hampel et al. aus dem Jahr 2006 entnommen.</p> <p>c: Die Gesamtprävalenz der tschechischen Teilpopulation wurde in der Studie nicht angegeben und deshalb aus den vorliegenden geschlechterspezifischen Prävalenzen berechnet. Es nahmen 50 % Frauen und 50 % Männer an der Studie teil, die Prävalenz des ÜAB-Syndroms betrug 22 % bei Frauen und 15 % bei Männern. Berechnung der Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms: $(0,22 \times 0,50) + (0,150 \times 0,50) = \mathbf{18,5 \%}$ ÜAB = Überaktive Blase</p>					

Von den sechs identifizierten Studien wurden die Studien von Temml et al. (2005) und Irwin et al. (2006) zur Bestimmung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms herangezogen [3, 85].

Insgesamt wurden die Studien von Tikkinen et al. (2007), Wennberg et al. (2009), Malmsten et al. (2010) sowie Kogan et al. (2014) als nicht geeignet für die Bestimmung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms eingestuft [87-90].

Die Studie von Tikkinen et al. (2007) kommt mit einer Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms von 8 % im Vergleich zu den anderen identifizierten Studien zur niedrigsten Schätzung [3, 85, 87-90]. In der Publikation wird angegeben, dass mittels Oversampling von jüngeren Altersgruppen eine ähnliche Anzahl an Personen mit imperativem Harndrang / ÜAB-Syndrom in jüngeren Gruppen erzielt werden sollte, bei denen diese Prävalenz niedriger wäre [87]. Es bleibt unklar, welche Altersgruppen hierbei einem Oversampling unterzogen wurden. Weiterhin werden die Parameter für das Oversampling nicht präzise spezifiziert. Diese Vorgehensweise ist mit einer nicht quantifizierbaren Unsicherheit verbunden, weshalb die Studie von Tikkinen et al. (2007) nicht zur Prävalenzberechnung herangezogen wird [87].

Die Studie von Wennberg et al. (2009) schloss nur Frauen in ihre Studie aus dem Jahr 2007 ein und kommt zu einer Prävalenz des ÜAB-Syndroms von 26 % [88]. Die Population bestand aus Patientinnen, die bereits 1991 an einer Prävalenzstudie über Harninkontinenz teilnahmen [91]. Hierdurch ist die Population bereits vorselektiert, da die Probandinnen zum Studieneinschluss

1991 \geq 20 Jahre alt waren und die Altersstruktur sich in den 16 Jahren bis zur zweiten Studie in Richtung einer älteren Population verschob. Hierbei ist die Altersverteilung in der Studie aus dem Jahr 2007 unklar. Weiterhin ist durch diese Vorselektion im Jahr 1991 eine Population vor dem Jahr 2000 Grundlage für die Prävalenzstudie des Jahres 2007, sodass Wennberg et al. (2009) nicht für eine Prävalenzberechnung herangezogen wird [88].

Die Studie von Malmsten et al. (2010) wurde im Jahr 2003 durchgeführt und untersuchte die Prävalenz des ÜAB-Syndroms unter Männern im Alter von 56 – 103 Jahren. Hierbei gelangten die Autoren der Studie zu einer Prävalenz des ÜAB-Syndroms von 44,4 % [89]. Die Population dieser Studie beruhte auf einer Prävalenzstudie aus dem Jahr 1992, an welcher Männer im Alter \geq 45 Jahren teilnahmen [92]. Folglich ist durch diese Herangehensweise eine Population vor dem Jahr 2000 Grundlage für die Prävalenzberechnung, sodass diese Studie nicht für eine Prävalenzberechnung herangezogen wird.

Die Erhebung der Daten zur Prävalenz des ÜAB-Syndroms von Kogan et al. (2014) wurde in Russland, Tschechien und der Türkei durchgeführt [90]. Die Prävalenzen des ÜAB-Syndroms aus Russland und der Türkei sind jeweils nicht geeignet, um den deutschen Versorgungskontext abzubilden. Obwohl Daten zur Prävalenz des ÜAB-Syndroms aus Tschechien übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind, gibt es folgende Unklarheiten bei der Methodik der Studie:

Die Studie war aufgebaut in eine Phase I, in welcher die Teilnehmenden zunächst grundsätzlich zu möglichen LUTS befragt wurden. Anschließend wurden jene Personen in eine Phase II eingeschlossen, die hierzu eine Einwilligung gaben, nicht schwanger waren und keine Harnwegsinfektion vorlag. In der Publikation von Kogan et al. (2014) finden sich allerdings nur Angaben zur Prävalenz des ÜAB-Syndroms bezogen auf Personen in der Phase I der Studie. Hierbei ist unklar, ob schwangere Frauen, oder Personen mit Harnwegsinfekten zum Anteil der Personen mit ÜAB-Syndrom gezählt wurden. Folglich sind die Angaben aus Kogan et al. (2014) nicht zur Berechnung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms geeignet [90].

Die Studie von Temml et al. (2005) wurde in Österreich durchgeführt und schloss Teilnehmer an sieben verschiedenen Standorten in Wien ein, wo diese Personen einen Gesundheitsfragebogen ausfüllen konnten [85]. Darüber hinaus wurden Teilnehmer aus großen Unternehmen eingeladen, teilzunehmen. In der Publikation wird angegeben, dass aus der ursprünglich erfassten Population von 2.418 Teilnehmern 28 Männer und 38 Frauen aufgrund von Infektionen oder anderweitiger offensichtlicher Pathologien nicht zu den Patienten mit ÜAB-Syndrom gezählt wurden. Folglich verbleiben 2.352 Teilnehmer. Insgesamt betrachtet folgt diese Studie den ICS-Kriterien bei der Diagnose des ÜAB-Syndroms und rekrutierte mit Teilnehmenden aus Österreich eine Population, dessen Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Zur Ermittlung der Prävalenz wird deshalb die Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms aus der Studie von Temml et al. (2005) herangezogen [85].

Die Studie von Irwin et al. (2006) wurde multinational durchgeführt und betrachtete neben Deutschland auch die Prävalenz des ÜAB-Syndroms in den Staaten Italien, Schweden, dem

Vereinigten Königreich, Italien und Kanada [3]. In dieser Publikation wurde keine Angabe zur Prävalenz des ÜAB-Syndroms in Deutschland angegeben. Diese Angabe findet sich allerdings im Abstract eines Posters des 17. Arbeitstreffens des Forum Urodynamikum e. V. aus dem Jahr 2006 [86]. Die Daten der deutschen Stichprobe weichen mit einer Prävalenz von 12,7 % (Frauen: 13,7 %; Männer: 11,7 %) nur geringfügig von der Prävalenz der multinational gepoolten Gruppen der Frauen mit 12,8 % und der Männer mit 10,8 % ab [3]. Da sich die Angaben der Prävalenzen hinreichend ähneln, ist die deutsche Stichprobe robust genug für eine Ableitung der Prävalenz. Zur Ermittlung der Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms wird folglich die Querschnittsstudie EPIC von Irwin et al. (2006) herangezogen [3].

Ausgehend von den Studien von Irwin et al (2006) und Temml et al. (2005) ergibt sich somit eine Prävalenz-Spanne von **10,8 % – 12,7 %** für das ÜAB-Syndrom in Deutschland.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten der Prävalenz

Die Zunahme der Prävalenz des ÜAB-Syndroms mit fortschreitendem Alter aus der EPIC-Studie ist in Tabelle 3-4 veranschaulicht. Die Gesamtprävalenz steigt von minimal 7,8 % bei der Gruppe der 35 – 39-Jährigen auf 27,0 % der Patienten über 70 Jahren (siehe Tabelle 3-4). Der Anstieg bei beiden Geschlechtern, vor allem aber bei Männern, bei einem Überschreiten des Alters von ≥ 60 Jahre ist auffällig (siehe Tabelle 3-4). Insgesamt sind die Stichproben je Altersgruppe jedoch zu klein, um von diesen eine Aussage über die Prävalenz pro Altersgruppe ableiten zu können.

Anhand der deutschen Teilpopulation der EPIC-Studie ist erkennbar, dass die Prävalenz des ÜAB-Syndroms im Mittel bei Frauen etwas höher liegt als bei Männern (Frauen: 13,7 %, Männer: 11,7 %).

Tabelle 3-4: Übersicht über die altersgewichtete Prävalenz des ÜAB-Syndroms aus der deutschen Stichprobe der EPIC-Studie

Alter (Jahre)	Männer [%]	Frauen [%]	Gesamt [%]
18 – 29	7,1	10,6	8,8
30 – 34	12,6	9,0	10,8
35 – 39	4,4	11,5	7,8
40 – 44	9	13,8	11,3
45 – 49	7,2	11,1	9,1
50 – 54	7,9	10,3	9,1
55 – 59	8	10,6	9,3
60 – 64	15,6	14,0	14,8
65 – 69	14,8	13,2	14,0
70+	32,3	23,9	27,0
40+	14,2	15,4	14,8
Gesamt	11,7	13,7	12,7
Quelle: [3, 86]			

Inzidenz

Es konnten nach einer orientierenden Recherche keine relevanten Publikationen identifiziert werden, die sich mit der Inzidenz des ÜAB-Syndroms in Deutschland oder vergleichbaren Ländern auseinandersetzen. Dementsprechend können über die Schätzung der Inzidenz in diesem Dossier keine Angaben gemacht werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vibegron	Gesamt (≥ 18 Jahre): 587.922 – 1.447.591	Gesamt (≥ 18 Jahre): 587.922 – 1.269.537
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Berechnung der Zielpopulation mit Angabe einer Unsicherheitsspanne

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden in einem ersten Schritt die Prävalenzdaten zugrunde gelegt, die im Rahmen einer orientierenden Recherche der Fachliteratur (siehe Abschnitt 3.2.3) identifiziert wurden. In einem weiteren Schritt wurden die medikamentös behandelten Patienten mit ÜAB-Syndrom identifiziert.

Anschließend wird aus den ermittelten Prävalenzen die Anzahl der Zielpopulation von Vibegron gemäß Fachinformation abgeleitet (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Berechnung der Prävalenz des ÜAB-Syndroms der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland

Schritt	Beschreibung	Untergrenze	Obergrenze
1	Gesamtbevölkerung im Jahr 2023 ^a	84.669.326	
	Bevölkerung \geq 18 Jahre im Jahr 2023 ^a	70.360.210	
2	Prävalenz auf Basis der epidemiologischen Studien	10,8 % ^b	12,7 % ^c
	Gesamtprävalenz \geq 18 Jahre	7.598.903 ^b	8.935.747 ^c
3	Prävalenz medikamentös behandelte Patienten auf Basis von epidemiologischen Studien ^d	1.231.022	1.447.591
	Prävalenz medikamentös behandelte Patienten auf Basis der DDD ^e	587.922	
	Zielpopulation: Patienten mit ÜAB-Syndrom \geq 18 Jahre	587.922	1.447.591
4	GKV-Versicherte im Jahr 2023 ^f	74.256.932	
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung	87,7 %	
	Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation	587.922	1.269.537

a: Destatis [93]
b: Temml et al. (2005) [85]
c: Irwin et al. (2006) [3]; Hampel et al. (2006) [86]
d: Milsom et al. (2001) [10]
e: PharMaAnalyst des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (2023) [94]
f: Bundesministerium für Gesundheit [95]
DDD = Täglich definierte Tagesdosis; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Die Berechnung der Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms in Deutschland ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Für die Berechnung der Zielpopulation wurden in Schritt 1 die Daten zur deutschen Bevölkerung \geq 18 Jahren aus dem Jahr 2023 zugrunde gelegt [93]. Die Angaben zur Prävalenz von Temml et al. (2005) und Irwin et al. (2006) unter Einbeziehung der Angaben der deutschen Teilpopulation beziehen sich auf Erwachsene (Alter von mindestens 18 Jahren) mit dem ÜAB-Syndrom [3, 85, 86].

Im zweiten Schritt erfolgte die Berechnung der Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms in Deutschland anhand der Angaben aus den jeweiligen Studien.

Das IQWiG hat im *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirabegron (Überaktive Blase)* hervorgehoben, dass die Anzahl der GKV-Patienten vermutlich eine Überschätzung darstelle, da sich aus der Prävalenz des ÜAB-Syndroms anhand von Irwin et al. (2006) allein keine Behandlungsbedürftigkeit ableiten ließe [96]. Laut Milsom et al. (2001) wird nur ein geringer Anteil an Patienten mit ÜAB-Syndrom medikamentös behandelt. Eine vorsichtige Abschätzung der medikamentös behandelten Patienten mit ÜAB-Syndrom könne sich anhand der Angaben

aus dem Arzneimittelverordnungsreport ergeben [96]. Diesen beiden Punkten des IQWiG folgend wurden in Schritt 3 die Angaben aus dem PharMaAnalysten aus dem Jahr 2023 und jenen von Milsom et al. (2001) herangezogen, um die Population auf Patienten mit ÜAB-Syndrom einzuschränken, die medikamentös behandelt werden.

Nach Milsom et al. (2021) sprachen 60 % der Patienten mit ÜAB-Syndrom mit einem Arzt über ihre Symptome, wobei wiederum 27 % dieser Patienten zum Studienzeitpunkt medikamentös behandelt wurden. Nutzt man diese Erhebung als Grundlage zur Berechnung der Prävalenz medikamentös behandelter Patienten mit ÜAB-Syndrom, werden 16,2 % ($0,60 \times 0,27$) Patienten mit ÜAB-Syndrom medikamentös behandelt. Übertragen auf die zuvor ermittelte Prävalenz mittels der Studien von Temml et al. (2005) und der deutschen Teilpopulation der EPIC-Studie ergibt sich eine Anzahl von 1.231.022 bis 1.447.591 Patienten mit ÜAB-Syndrom in der Zielpopulation. Zu berücksichtigen ist, dass das ÜAB-Syndrom in der zugrunde liegenden Studie nicht der exakten Definition der ICS folgt, da diese Definition erst nach der Publikation von Milsom et al. (2001) erfolgte [10]. Die Abweichung in der Studie besteht darin, dass die Symptome des ÜAB-Syndroms singulär oder in Kombination auftreten konnten, um die betroffenen Patienten mit einem ÜAB-Syndrom zu diagnostizieren. Hieraus ergibt sich eine Unsicherheit, die sich nicht beziffern lässt, jedoch ist aufgrund der Definition der singulären Symptomatik aus der Studie von Milsom et al. (2001) von einer leichten Überschätzung auszugehen [10].

Weiterhin wurde für die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation die Anzahl der definierten Tagesdosen (DDD, defined daily dose) für urologische Spasmolytika aus dem Jahr 2023 des PharMaAnalyst (214.591.400 DDD) herangezogen und durch 365 Tage dividiert. Hieraus ergeben sich 587.922 Patienten mit ÜAB-Syndrom, die im Jahr 2023 medikamentös behandelt wurden. Dies ist mit einer nicht quantifizierbaren Unsicherheit behaftet, da hierbei nicht berücksichtigt werden kann, ob Patienten ihre Therapietreue hielten, die Therapie abbrachen oder die Therapie wechselten.

Somit besteht die Zielpopulation der Patienten mit ÜAB-Syndrom aus 587.922 – 1.447.591 Patienten.

In Schritt 4 wurde der Anteil der GKV-Versicherten berechnet. Laut Bundesministerium für Gesundheit waren im Jahr 2023 insgesamt 74.256.932 Personen in der GKV versichert [95]. Dies entspricht einem Anteil von 87,7 % der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Bei einer Übertragung dieses Anteils auf die Zielpopulation auf Basis der epidemiologischen Studien ergibt sich eine Obergrenze von 1.269.537 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Da die Daten des PharMaAnalyst auf den Verordnungsdaten fundieren, die zu Lasten der GKV abgerechnet wurden, entspricht die ermittelte Untergrenze von 587.922 Patienten den GKV-Patienten und bedarf somit keiner Anpassung.

Folglich ergibt sich eine Anzahl von 587.922 – 1.269.537 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Einordnung der vorliegenden Angaben in frühere Beschlüsse zur Nutzenbewertung

Im Jahr 2014 gab es das bislang einzige Nutzenbewertungsverfahren für einen neuen Wirkstoff in dem vorliegenden Anwendungsgebiet. In diesem Nutzenbewertungsverfahren von Mirabegron wurde vom Astellas Pharma eine Prävalenzschätzung des ÜAB-Syndroms vorgenommen. Im Rahmen seiner Literaturrecherche identifizierte Astellas Pharma vier Studien aus dem europäischen und nordamerikanischen Raum [3, 56, 85, 87], zog aber zur Prävalenzschätzung nur die deutsche Teilpopulation der multinationalen Querschnittsstudie EPIC von Irwin et al. (2006) heran. In dieser Studie lag die Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms bei 12,7 %, die Prävalenz der Frauen bei 13,7 % und die der Männer bei 11,7 % [86]. Demnach gelangte der pU zu einer Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms von 7.421.997 Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation im Jahr 2014 [97]. Insgesamt kam das IQWiG in der Nutzenbewertung zu der Einschätzung, dass die Berechnung der Größe der GKV-Zielpopulation des pU nachvollziehbar sei, jedoch vermutlich eine Überschätzung darstelle, da laut Milsom et al. (2001) [10] nur ein geringer Teil der Patienten mit ÜAB-Syndrom medikamentös behandelt werde [96]. Ebenfalls hatte das IQWiG darauf hingewiesen, dass die Daten des Arzneimittelverordnungsreport eine vorsichtige Abschätzung des Anteils medikamentös behandelter Patienten mit ÜAB-Syndrom erlauben könne [96]. Der G-BA hat im Beschluss zur Nutzenbewertung von Mirabegron bestätigt, dass die Zielpopulation ca. 7.422.000 Patienten umfasst [98]. Der Nutzenbewertung durch das IQWiG folgend führt der G-BA in den tragenden Gründen zu diesem Beschluss auf, dass die Zielpopulation wahrscheinlich überschätzt sei [99].

Diesen Anmerkungen des IQWiG folgend gelangt Pierre Fabre zu einer geringeren Anzahl an Patienten mit ÜAB-Syndrom in der GKV-Zielpopulation als Astellas Pharma bei seiner Prävalenzberechnung im Jahr 2014 im Rahmen des Nutzendossiers von Mirabegron [97, 100].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Deutschland 2025 – 2029

Schritt	Beschreibung	2025	2026	2027	2028	2029
1	Bevölkerung	84.800.000	84.900.000	85.000.000	85.100.000	85.100.000
	Angenommener Bevölkerungsstand \geq 18 Jahre ^a	70.200.000	70.200.000	70.300.000	70.300.000	70.300.000
2	Prävalenz auf Basis der epidemiologischen Studien - Untergrenze ^b	7.581.600	7.581.600	7.592.400	7.592.400	7.592.400
	Prävalenz auf Basis der epidemiologischen Studien - Obergrenze ^b	8.915.400	8.915.400	8.928.100	8.928.100	8.928.100
3	Prävalenz medikamentös behandelte Patienten auf Basis von epidemiologischen Studien - Untergrenze ^c	1.228.219	1.228.219	1.229.969	1.229.969	1.229.969
	Prävalenz medikamentös behandelte Patienten auf Basis von epidemiologischen Studien - Obergrenze ^c	1.444.295	1.444.295	1.446.352	1.446.352	1.446.352
	Prävalenz medikamentös behandelte Patienten auf Basis der DDD ^d	614.955	628.623	642.291	655.959	669.627
4	Angenommene Anzahl GKV-Versicherter ^e	7.713.178	75.436.727	75.160.276	74.883.825	74.607.374
	Anteil GKV-Versicherte an der Gesamtbevölkerung	88,0 %	88,2 %	88,4 %	88,6 %	89,0 %

Schritt	Beschreibung	2025	2026	2027	2028	2029
	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren	614.955 – 1.270.696	628.623 – 1.273.903	642.291 – 1.278.920	655.959 – 1.282.116	669.627 – 1.286.814
a: Destatis [101] b: Temml et al. (2005) [85]; Irwin et al. (2006) [3]; Hampel et al. (2006) [86] c: Milsom et al. (2001) [10] d: PharMaAnalyst des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (2023) [94] e: Bundesministerium für Gesundheit [95]						

Es ist davon auszugehen, dass sich die Prävalenz des ÜAB-Syndroms in den nächsten Jahren nur durch einen demografischen Wandel mit einer Verschiebung der Altersverteilung verändern wird, da das ÜAB-Syndrom nicht zu einer erhöhten Mortalität führt. Eine tabellarische Übersicht über die voraussichtliche Bevölkerungsentwicklung findet sich in Tabelle 3-7.

Um eine Aussage über die Anzahl an erwachsenen Personen in Deutschland für die nächsten fünf Jahre treffen zu können, wurde in Schritt 1 die „15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland“ des Statistischen Bundesamts herangezogen. Anhand dieser interaktiven Bevölkerungspyramide der Variante „V2 – G2L2W2“ wurde die Altersgruppe auf 18 – 100 Jahre beschränkt, um für diese relevante Altersgruppe eine Einschätzung zu erhalten [101]. Die Variante 2 geht von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit (1,55 Kinder je Frau), der Lebenserwartung (bei Geburt im Jahr 2070 für Jungen 84,6/Mädchen 88,2 Jahre), sowie des durchschnittlichen Wanderungssaldos (290.000 Personen) aus.

In Schritt 2 wurden die Prävalenzangaben aus den Studien von Temml et al. (2005) und Irwin et al. (2006) unter Einbeziehung der Angaben der deutschen Teilpopulation auf Erwachsene (Alter von mindestens 18 Jahren) mit dem ÜAB-Syndrom übertragen [3, 85, 86]. Somit erfolgte im zweiten Schritt die Berechnung der Gesamtprävalenz des ÜAB-Syndroms in Deutschland in den nächsten fünf Jahren anhand der Angaben aus den jeweiligen Studien. In Schritt 3 wurden die Angaben von Milsom et al. (2001) auf die voraussichtliche Gesamtprävalenz der nächsten fünf Jahre übertragen, um eine Angabe über die medikamentös behandelten Patienten mit ÜAB-Syndrom zu erhalten. Demnach sprachen 60 % der Patienten mit ÜAB-Syndrom mit einem Arzt über ihre Symptome, wobei wiederum 27 % dieser Patienten zum Studienzeitpunkt medikamentös behandelt wurden. Nutzt man diese Erhebung als Grundlage zur Berechnung der Prävalenz medikamentös behandelter Patienten mit ÜAB-Syndrom, werden 16,2 % ($0,60 \times 0,27$) Patienten mit ÜAB-Syndrom medikamentös behandelt [10].

In Schritt 4 wurde der voraussichtliche Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung in Deutschland auf die zuvor ermittelten medikamentös behandelten Patienten mit ÜAB-Syndrom übertragen. Der voraussichtliche Anteil der GKV-Versicherten

an der Gesamtbevölkerung wurde durch eine Extrapolation des Anteils der GKV-Versicherten der letzten fünf Jahre errechnet.

Insgesamt betrachtet ist von einem geringfügigen Anstieg der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren auszugehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vibegron	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Gering	587.922 – 1.269.537
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, ÜAB: Überaktive Blase			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 587.922 – 1.269.537 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise

Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifizierung relevanter epidemiologischer Studien wurde in MEDLINE (Stand 24.01.2025) eine orientierende Recherche mit den folgenden Terms durchgeführt: ((prevalence[Title] AND "overactive bladder"[Title]) OR (epidemiology[Title] AND "overactive bladder"[Title])) OR (population[Title] AND "overactive bladder"[Title]).

Darüber hinaus wurde für die Abschnitte 3.2.3 – 3.2.5 auf öffentlich zugängliche Quellen wie der Website des G-BA, des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes zugegriffen. Hierbei handelte es sich um öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit und um geschätzte Bevölkerungszahlen sowie die Nutzung von Informationen auf der Website des Statistischen Bundesamtes wie die interaktive Bevölkerungspyramide, auf Basis dessen die Prävalenzen der nächsten fünf Jahre vorausberechnet wurden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167-78.
2. Abrams, P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62(5 Suppl 2): 28-37; discussion 40-2.
3. Irwin, D. E., Milsom, I., Hunskaar, S., Reilly, K., Kopp, Z. et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306-14; discussion 1314-5.
4. Herbison, P., Hay-Smith, J., Ellis, G., Moore, K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326(7394): 841-4.
5. Leron, E., Weintraub, A. Y., Mastrolia, S. A., Schwarzman, P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol* 2018; 11(3): 117-125.
6. Willis-Gray, M. G., Dieter, A. A., Geller, E. J. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. *Res Rep Urol* 2016; 8: 113-22.
7. Coyne, K. S., Sexton, C. C., Kopp, Z. S., Ebel-Bitoun, C., Milsom, I. et al. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int* 2011; 108(9): 1459-71.
8. Bartoli, S., Aguzzi, G., Tarricone, R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. *Urology* 2010; 75(3): 491-500.
9. Abrams, P., Kelleher, C. J., Kerr, L. A., Rogers, R. G. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6(11 Suppl): S580-90.
10. Milsom, I., Abrams, P., Cardozo, L., Roberts, R. G., Thuroff, J. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760-6.
11. Wein, A. J., Rackley, R. R. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 2): S5-10.
12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)/Gynécologie Suisse SGGG, Harninkontinenz der Frau AWMF-Registernummer 015-091 Leitlinienklasse S2k Stand Dezember 2021 Version 1.0. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0911_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2022

13. Gormley, E. A., Lightner, D. J., Burgio, K. L., Chai, T. C., Clemens, J. Q. et al. Diagnosis and Treatment of Non-Neurogenic Overactive Bladder (OAB) in Adults: an AUA/SUFU Guideline. American Urological Association 2019.
14. Marschall-Kehrel, D. Update on nocturia: the best of rest is sleep. *Urology* 2004; 64(6 Suppl 1): 21-4.
15. Coyne, K. S., Zhou, Z., Bhattacharyya, S. K., Thompson, C. L., Dhawan, R. et al. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU Int* 2003; 92(9): 948-54.
16. Van Dijk, M. M., Wijkstra, H., Debruyne, F. M., De La Rosette, J. J., Michel, M. C. The role of nocturia in the quality of life of men with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2010; 105(8): 1141-6.
17. Nakagawa, H., Niu, K., Hozawa, A., Ikeda, Y., Kaiho, Y. et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol* 2010; 184(4): 1413-8.
18. Mori, S., Matsuo, T., Honda, H., Araki, K., Mitsunari, K. et al. Relationship Between Overactive Bladder and Bone Fracture Risk in Female Patients. *In Vivo* 2024; 38(4): 2031-2040.
19. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften, Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten – Diagnostik und Therapie Version: Nr. 7.1 (update 2024) S2k-Leitlinie. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-0011_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf, [Aufgerufen am: 02.01.2025]. 2024
20. van der Vaart, C. H., Roovers, J. P., de Leeuw, J. R., Heintz, A. P. Association between urogenital symptoms and depression in community-dwelling women aged 20 to 70 years. *Urology* 2007; 69(4): 691-6.
21. Coyne, K., Revicki, D., Hunt, T., Corey, R., Stewart, W. et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 2002; 11(6): 563-74.
22. Khasanah, N., Chin, H. Y., Peng, C. W. Physical Agent-Based Treatments for Overactive Bladder: A Review. *J Clin Med* 2022; 11(17).
23. Kinsey, D., Pretorius, S., Glover, L., Alexander, T. The psychological impact of overactive bladder: A systematic review. *J Health Psychol* 2016; 21(1): 69-81.
24. Coyne, K. S., Payne, C., Bhattacharyya, S. K., Revicki, D. A., Thompson, C. et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004; 7(4): 455-63.
25. Sexton, C. C., Notte, S. M., Maroulis, C., Dmochowski, R. R., Cardozo, L. et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. *Int J Clin Pract* 2011; 65(5): 567-85.
26. Chancellor, M. B., Yoshimura, N. Neurophysiology of stress urinary incontinence. *Rev Urol* 2004; 6 Suppl 3(Suppl 3): S19-28.

27. Tyagi, P. Pathophysiology of the urothelium and detrusor. *Can Urol Assoc J* 2011; 5(5 Suppl 2): S128-30.
28. Banakhar, M. A., Al-Shaiji, T. F., Hassouna, M. M. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2012; 23(8): 975-82.
29. Yoshimura, N., Chancellor, M. B. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Rev Urol* 2003; 5 Suppl 8(Suppl 8): S3-S10.
30. Qin, C., Wang, Y., Gao, Y. Overactive Bladder Symptoms Within Nervous System: A Focus on Etiology. *Front Physiol* 2021; 12: 747144.
31. Fowler, C. J., Griffiths, D., de Groat, W. C. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(6): 453-66.
32. Shefchyk, S. J. Sacral spinal interneurons and the control of urinary bladder and urethral striated sphincter muscle function. *J Physiol* 2001; 533(Pt 1): 57-63.
33. Frazier, E. P., Peters, S. L., Braverman, A. S., Ruggieri, M. R., Sr., Michel, M. C. Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and beta-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377(4-6): 449-62.
34. Chu, F. M., Dmochowski, R. Pathophysiology of overactive bladder. *Am J Med* 2006; 119(3 Suppl 1): 3-8.
35. Andersson, K. E., Arner, A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84(3): 935-86.
36. Andersson, K. E. On the Site and Mechanism of Action of beta(3)-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J* 2017; 21(1): 6-11.
37. Abrams, P., Andersson, K. E. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100(5): 987-1006.
38. Meng, E., Lin, W. Y., Lee, W. C., Chuang, Y. C. Pathophysiology of Overactive Bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4 Suppl 1: 48-55.
39. Brading, A. F., Symes, S. Ischemia as an etiological factor in bladder instability: implications for therapy. *Adv Exp Med Biol* 2003; 539(Pt A): 255-69.
40. Steers, W. D. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002; 4 Suppl 4(Suppl 4): S7-S18.
41. Coolsaet, B. L., Van Duyl, W. A., Van Os-Bossagh, P., De Bakker, H. V. New concepts in relation to urge and detrusor activity. *Neurourol Urodyn* 1993; 12(5): 463-71.
42. Peyronnet, B., Mironska, E., Chapple, C., Cardozo, L., Oelke, M. et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol* 2019; 75(6): 988-1000.
43. Birder, L. A., de Groat, W. C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(1): 46-54.
44. Lips, K. S., Wunsch, J., Zarghooni, S., Bschiepfer, T., Schukowski, K. et al. Acetylcholine and molecular components of its synthesis and release machinery in the urothelium. *Eur Urol* 2007; 51(4): 1042-53.

45. Artibani, W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. *Urology* 1997; 50(6A Suppl): 25-32; discussion 33-5.
46. de Groat, W. C. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004; 64(6 Suppl 1): 7-11.
47. Jin, Z., Zhang, Q., Yu, Y., Zhang, R., Ding, G. et al. Progress in overactive bladder: novel avenues from psychology to clinical opinions. *PeerJ* 2023; 11: e16112.
48. Cameron, A. P., Chung, D. E., Dielubanza, E. J., Enemchukwu, E., Ginsberg, D. A. et al. The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder. *J Urol* 2024; 212(1): 11-20.
49. European Association of Urology, Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2024.pdf>, [Aufgerufen am: 21.01.2025]. 2024
50. European Association of Urology, Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2024.pdf>, [Aufgerufen am: 21.01.2025]. 2024
51. Hutchinson, A., Nesbitt, A., Joshi, A., Clubb, A., Perera, M. Overactive bladder syndrome: Management and treatment options. *Aust J Gen Pract* 2020; 49(9): 593-598.
52. Eapen, R. S., Radomski, S. B. Gender differences in overactive bladder. *Can J Urol* 2016; 23(Suppl 1): 2-9.
53. Zhu, J., Hu, X., Dong, X., Li, L. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019; 25(3): 238-246.
54. Yoshida, M., Miyamae, K., Iwashita, H., Otani, M., Inadome, A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* 2004; 63(3 Suppl 1): 17-23.
55. Tubaro, A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004; 64(6 Suppl 1): 2-6.
56. Stewart, W. F., Van Rooyen, J. B., Cundiff, G. W., Abrams, P., Herzog, A. R. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20(6): 327-36.
57. Baruch, Y., Torella, M., De Bastiani, S., Meschia, M., Candiani, M. et al. Pre- versus Post-Menopausal Onset of Overactive Bladder and the Response to Vaginal Estrogen Therapy: A Prospective Study. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(2).
58. Hsiao, S. M., Wu, P. C., Chang, T. C., Chen, C. H., Lin, H. H. Urodynamic and Bladder Diary Factors Predict Overactive Bladder-wet in Women: A Comparison With Overactive Bladder-dry. *Int Neurourol J* 2019; 23(1): 69-74.
59. Pierre Fabre Pharma, Obgemsä. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>, [Aufgerufen am: 27.02.2025]. Stand 2025
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Vibegron for treating symptoms of overactive bladder syndrome[Aufgerufen am: 21.01.2025]. 2024

61. McAuley, J. A., Mahoney, A. T., Mary, M. A. Clinical Practice Guidelines: Rehabilitation Interventions for Urgency Urinary Incontinence, Urinary Urgency, and/or Urinary Frequency in Adult Women. American Physical Therapy Association 2023.
62. Grzybowska, M. E., Rechberger, T., Wrobel, A., Baranowski, W., Stangel-Wojcikiewicz, K. et al. The Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians guidelines on the management of non-neurogenic overactive bladder syndrome in women. *Ginekol Pol* 2021; 92(3): 236-251.
63. Wani, M. M., Sheikh, M. I., Bhat, T., Bhat, Z., Bhat, A. Comparison of antimuscarinic drugs to beta adrenergic agonists in overactive bladder: A literary review. *Curr Urol* 2021; 15(3): 153-160.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3792/2019-05-16_AM-RL-IX_urologische-Spasmolytika_G1S3_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2019
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5751/2019-05-16_AM-RL-IX_urologische-Spasmolytika_G1S3_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 31.01.2025]. 2019
66. Song, Y. S., Lee, H. Y., Park, J. J., Kim, J. H. Persistence and Adherence of Anticholinergics and Beta-3 Agonist for the Treatment of Overactive Bladder: Systematic Review and Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. *J Urol* 2021; 205(6): 1595-1604.
67. Benner, J. S., Nichol, M. B., Rovner, E. S., Jumadilova, Z., Alvir, J. et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int* 2010; 105(9): 1276-82.
68. Chastek, B., Carrera, A., Landis, C., Snyder, D., Abedinzadeh, L. et al. Comparative analysis of real-world adherence and persistence patterns with vibegron, mirabegron, and anticholinergics in patients with overactive bladder: A retrospective claims study. *Neurourol Urodyn* 2024; 43(7): 1504-1513.
69. Rechberger, E., Skorupska, K., Rechberger, T., Wojtas, M., Miotla, P. et al. The Influence of Vaginal Native Tissues Pelvic Floor Reconstructive Surgery in Patients with Symptomatic Pelvic Organ Prolapse on Preexisting Storage Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). *J Clin Med* 2020; 9(3).
70. Asche, C. V., Kim, J., Kulkarni, A. S., Chakravarti, P., Andersson, K. E. Presence of central nervous system, cardiovascular and overall co-morbidity burdens in patients with overactive bladder disorder in a real-world setting. *BJU Int* 2012; 109(4): 572-80.
71. Coupland, C. A. C., Hill, T., Dening, T., Morriss, R., Moore, M. et al. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2019; 179(8): 1084-1093.
72. Welk, B., McArthur, E. Increased risk of dementia among patients with overactive bladder treated with an anticholinergic medication compared to a beta-3 agonist: a population-based cohort study. *BJU Int* 2020; 126(1): 183-190.

73. Gray, S. L., Anderson, M. L., Dublin, S., Hanlon, J. T., Hubbard, R. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175(3): 401-7.
74. Staskin, D., Frankel, J., Varano, S., Shortino, D., Jankowich, R. et al. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol* 2020; 204(2): 316-324.
75. 1 A Pharma, Tolterodin. Fachinformation. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110551029.pdf, [Aufgerufen am: 07.02.2025]. Stand 2022
76. Ratiopharm, Tovedeso. Fachinformation. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Tovedeso%20Retardtabletten%20-%203.pdf?pzn=12447982>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2024
77. Apogepha, Mictonorm Uno 30 mg. Fachinformation. URL: <https://fachinfo.de/fi/pdf/010329/mictonorm-uno-r-30-mg-hartkapseln>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. Stand 2020
78. Apogepha, Mictonorm Uno 45 mg. Fachinformation. URL: <https://www.apogepha.de/fileadmin/apogepha/fachinformation/fachinformation-mictonormuno45mg.pdf>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. Stand 2017
79. 1 A Pharma, Solifenacin. Fachinformation. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110536569.pdf, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2023
80. Pfleger, Spasmex. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014933/spasmex-45-mg-filmtabletten>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2021
81. Aristo Pharma GmbH, Darifenacin Aristo. Fachinformation. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/darifenacinaristo75mg15mgretardtabletten.pdf>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2022
82. Pfizer, Toviaz. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011176/toviaz-r>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2023
83. Kuo, H. C. Individualizing medical treatment of overactive bladder. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2018; 30(4): 195-199.
84. Frankel, J., Staskin, D., Varano, S., Kennelly, M. J., Jankowich, R. A. et al. An Evaluation of the Efficacy and Safety of Vibegron in the Treatment of Overactive Bladder. *Ther Clin Risk Manag* 2022; 18: 171-182.
85. Temml, C., Heidler, S., Ponholzer, A., Madersbacher, S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005; 48(4): 622-7.
86. Hampel, C., Hubbe M., Programm des 17. Arbeitstreffens des Forum Urodynamicum e. V. URL: <https://www.forum-urodynamicum.de/asset/pdf/Programm-06.pdf>, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2006

87. Tikkinen, K. A., Tammela, T. L., Rissanen, A. M., Valpas, A., Huhtala, H. et al. Is the prevalence of overactive bladder overestimated? A population-based study in Finland. *PLoS One* 2007; 2(2): e195.
88. Wennberg, A. L., Molander, U., Fall, M., Edlund, C., Peeker, R. et al. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol* 2009; 55(4): 783-91.
89. Malmsten, U. G., Molander, U., Peeker, R., Irwin, D. E., Milsom, I. Urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: a longitudinal population-based survey in men aged 45-103 years. *Eur Urol* 2010; 58(1): 149-56.
90. Kogan, M. I., Zachoval, R., Ozyurt, C., Schafer, T., Christensen, N. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(10): 2119-30.
91. Simeonova, Z., Milsom, I., Kullendorff, A. M., Molander, U., Bengtsson, C. The prevalence of urinary incontinence and its influence on the quality of life in women from an urban Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(6): 546-51.
92. Malmsten, U. G., Milsom, I., Molander, U., Norlen, L. J. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158(5): 1733-7.
93. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) - Statistisches Bundesamt. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2023
94. Wissenschaftliches Institut der AOK, PharMaAnalyst. URL: <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?jsessionid=84520721EE03560CAE89A383DA076DF9?0>, [Aufgerufen am: 17.01.2025]. 2023
95. Bundesministerium für Gesundheit, Gesetzliche Krankenversicherungen -Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2023
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 240 - Mirabegron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-528/2014-08-28_Mirabegron_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2014
97. Astellas Pharma GmbH, Modul 3 A - Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-526/2014-05-27_Modul3A_Mirabegron.pdf, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2014
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mirabegron. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2099/2014-11-20_AM-RL-XII_Mirabegron_2014-06-01-D-110_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 30.01.2025]. 2014

99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mirabegron. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3007/2014-11-20_AM-RL-XII_Mirabegron_2014-06-01-D-110_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2014
100. Pierre Fabre. Prävalenz des ÜAB-Syndroms in Deutschland. 2025.
101. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerungspyramide - Altersstruktur Deutschlands von 1950 - 2070. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html>, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2024

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vibegron [1]	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Kontinuierlich 1 x täglich 75 mg	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tolterodin [2]	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Kontinuierlich 1 x täglich 4 mg	365	1	365
Darifenacin [3]		Kontinuierlich 1 x täglich 7,5 mg (mindestens 2 Wochen) oder 1 x täglich 15 mg wenn nach 2 Wochen nicht ausreichendes Ansprechen	365	1	365
Desfesoterodin [4]		Kontinuierlich 1 x täglich 3,5 mg oder 1 x täglich 7 mg	365	1	365
Fesoterodin [5]		Kontinuierlich 1 x täglich 4 mg oder 1 x täglich 8 mg	365	1	365
Propiverin [6, 7]		Kontinuierlich 1 x täglich 30 mg oder 1 x täglich 45 mg	365	1	365
Solifenacin [8]		Kontinuierlich 1 x täglich 5 mg oder 1 x täglich 10 mg	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Trospiumchlorid [9]		Kontinuierlich 3 x täglich 15 mg oder 2 x täglich 15 mg	365	1	365
Mirabegron [10]		Kontinuierlich 1 x täglich 50 mg	365	1	365

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation stimmt mit der Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen überein, da Vibegron und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei allen Patienten eingesetzt werden können, die für eine medikamentöse Therapie des ÜAB-Syndroms in Frage kommen. Da das ÜAB-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, ist eine kontinuierliche Behandlung erforderlich. Die Behandlungsdauer beträgt für die aufgeführten Arzneimittel jeweils 365 Tage [1-10].

Vibegron

Gemäß Fachinformation wird Vibegron (Obgensa®) „angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom)“ [1]. Die Einnahme von 75 mg erfolgt einmal täglich [1].

Tolterodin

Gemäß Fachinformation werden Tolterodin (Tolterodin-ratiopharm®) 4 mg Retardkapseln einmal täglich „zur symptomatischen Behandlung von Dranginkontinenz und / oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können“ angewendet [2].

Darifenacin

Gemäß Fachinformation wird Darifenacin zur „Symptomatische[n] Behandlung von Dranginkontinenz und / oder häufigem Wasserlassen und verstärktem Harndrang, wie es bei erwachsenen Patienten mit einem Syndrom der überaktiven Harnblase auftreten kann“, angewendet. Eine Dosierung von einmal täglich 7,5 mg wird für 2 Wochen empfohlen. Sofern keine ausreichende Verbesserung der Symptome vorhanden ist, kann die Dosis auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. Bei ausreichender Symptomlinderung kann Darifenacin in einer Dosis von 7,5 mg einmal täglich kontinuierlich angewandt werden [3].

Desfesoterodin

Gemäß Fachinformation wird Desfesoterodin (Tovedeso[®]) „bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und / oder imperativem Harndrang und / oder Dranginkontinenz, wie sie bei dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können“, angewendet. Zunächst wird der Einsatz von 3,5 mg einmal täglich für 2 – 8 Wochen empfohlen. In Abhängigkeit des Ansprechens kann eine Erhöhung auf 7 mg täglich erfolgen [4].

Fesoterodin

Gemäß Fachinformation wird Fesoterodin (Toviaz[®]) „bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und / oder imperativem Harndrang und / oder Dranginkontinenz, wie sie bei dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können“, angewendet. Eine Dosierung von einmal täglich 4 mg wird für 2 – 8 Wochen empfohlen. Sofern der Patient nicht ausreichende anspricht, kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich erhöht werden [5].

Propiverin

Gemäß Fachinformation wird Propiverin (Mictonorm Uno[®]) „Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und / oder erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrang bei Patienten mit überaktiver Blase“ angewendet. Die empfohlene Standarddosis liegt bei einmal täglich 30 mg [6] und kann bis 45 mg einmal täglich erhöht werden [7].

Solifenacin

Gemäß Fachinformation wird Solifenacin (Solifenacin-Uropharm[®]) zur „symptomatische[n] Therapie der Dranginkontinenz und / oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können“, angewendet. Eine einmal tägliche Dosis von 5 mg wird empfohlen. Diese kann bei Bedarf auf einmal täglich 10 mg erhöht werden [8].

Trospiumchlorid

Gemäß Fachinformation wird Trospiumchlorid zur „symptomatische[n] Behandlung erhöhter Harnfrequenz und / oder Harndrang und / oder Harninkontinenz bei Patienten mit überaktiver Blase“ angewendet. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 45 mg, mit dreimal täglich 15 mg Trospiumchlorid. Es handelt sich um eine Tablette, die gedrittelt werden kann, sodass eine Tablette mit 45 mg Trospiumchlorid die empfohlene Tagesdosis enthält. Nach einer vierwöchigen Behandlungsdauer kann die Tagesdosis auf 30 mg täglich reduziert werden (zweimal täglich 15 mg) [9].

Mirabegron

Gemäß Fachinformation wird Mirabegron (Betmiga®) “zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können“, angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 50 mg [10].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vibegron 75 mg [1]	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	365	75 mg	75 mg x 365 Tage = 27.375 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tolterodin [2]	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	365	4 mg	4 mg x 365 Tage = 1.460 mg
Darifenacin [3]		365	7,5 – 15 mg	7,5 mg – 15 mg x 365 Tage = 2.737,5 mg – 5.475 mg
Desfesoterodin [4]		365	3,5 – 7 mg	3,5 mg – 7 mg x 365 Tage = 1.277,5 mg – 2.555 mg
Fesoterodin [5]		365	4 – 8 mg	4 mg – 8 mg x 365 Tage = 1.460 mg – 2.920 mg
Propiverin [6, 7]		365	30 – 45 mg	30 – 45 mg x 365 Tage = 10.950 mg – 16.425 mg
Solifenacin [8]		365	5 – 10 mg	5 – 10 mg x 365 Tage = 1.825 mg – 3.650 mg
Trospiumchlorid [9]		365	30 – 45 mg	30 mg – 45 mg x 365 Tage = 10.950 mg – 16.425 mg
Mirabegron [10]		365	50 mg	50 mg x 365 Tage = 18.250 mg
Es wurden die wirtschaftlichsten Packungsgrößen verwendet. Da das ÜAB-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, wird der Jahresverbrauch der Erhaltungsdosen angegeben. Quellen: Fachinformationen der Arzneimittel [1-10]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Als Berechnungsgrundlage werden die empfohlenen Tagesdosen aus den Fachinformationen der Arzneimittel herangezogen. Im Fall einer patientenindividuellen Tagesdosis wird eine Spanne zwischen der Minimal- und der Maximaldosis gebildet. Sowohl bei Vibegron als auch

bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie hängt die empfohlene Dosis für Erwachsene nicht vom Körpergewicht ab. Sämtliche aufgeführten Arzneimittel sind oral in Tabletten- oder Kapselform einzunehmen.

Vibegron ist gemäß der Fachinformation einmal täglich in einer Dosishöhe von 75 mg einzunehmen [1]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 27.375 mg.

Tolterodin retard wird gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Dosishöhe von 4 mg in Kapselform eingenommen [2]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.460 mg.

Gemäß Fachinformation sind für Darifenacin retard die ersten zwei Wochen 7,5 mg einmal täglich in Tablettenform einzunehmen, anschließend kann die Dosis bei Bedarf auf 15 mg täglich erhöht werden [3]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch in einer Spanne von 2.735,5 mg bis 5.475 mg.

Die empfohlene Anfangsdosis für Desfesoterodin retard beträgt gemäß Fachinformation einmal 3,5 mg, kann aber bei Bedarf nach zwei bis acht Wochen auf 7 mg einmal täglich erhöht werden [4]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch in einer Spanne von 1.277,5 mg bis 2.555 mg.

Gemäß Fachinformation sind für Fesoterodin retard anfänglich 4 mg in Tablettenform einmal täglich einzunehmen. Bei Bedarf besteht nach zwei bis acht Wochen die Option, auf die Tageshöchstdosis von 8 mg zu erhöhen [5]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch in einer Spanne von 1.460 mg bis 2.920 mg.

Die Fachinformation von Propiverin weist 30 mg einmal täglich als Standarddosis aus. Ebenfalls ist eine Dosissteigerung auf 45 mg einmal täglich möglich [6, 7]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch in einer Spanne von 10.950 mg bis 16.425 mg.

Solifenacin ist gemäß der Fachinformation einmal täglich zu einer Dosis von 5 mg als Filmtablette oral einzunehmen, wobei diese auch auf 10 mg einmal täglich erhöht werden kann [8]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch in einer Spanne von 1.825 mg bis 3.650 mg.

Tropiumchlorid ist gemäß Fachinformation dreimal täglich in einer Dosis von jeweils 15 mg einzunehmen [9]. Die Dosis kann nach vier Wochen auf Basis von individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit auf zweimal 15 mg täglich gesenkt werden. Tropiumchlorid ist in Form von Filmtabletten oral einzunehmen, welche aufgrund einer 120°-Bruchkerbe in Drittel teilbar sind und sich somit in Einzeldosen von 15 mg einnehmen lassen. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch in einer Spanne von 10.950 mg bis 16.425 mg.

Mirabegron ist gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Dosis von 50 mg einzunehmen [10]. Bei einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 18.250 mg.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum -modus wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [1-10].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vibegron 75 mg	159,61 € (90 Filmtabletten á 75 mg)	149,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tolterodin 4 mg retard	60,77 € (98 Hartkapseln á 4 mg)	59,00 €
Darifenacin 7,5 mg retard Darifenacin 15 mg retard	57,55 € (98 Tabletten á 7,5 mg) 69,10 € (98 Tabletten á 15 mg)	55,78 € 67,33 €
Desfesoterodin 3,5 mg retard Desfesoterodin 7 mg retard	56,08 € (98 Tabletten á 3,5 mg) 67,13 € (98 Tabletten á 7 mg)	54,31 € 65,36 €
Fesoterodin 4 mg retard Fesoterodin 8 mg retard	57,45 € (100 Tabletten á 4 mg) 68,85 € (100 Tabletten á 8 mg)	55,68 € 67,08 €
Propiverin 30 mg Propiverin 45 mg	60,42 € (98 Tabletten á 30 mg) 67,26 € (98 Tabletten á 30 mg)	58,65 € 65,49 €
Solifenacin 5 mg Solifenacin 10 mg	53,85 € (90 Tabletten á 5 mg) 64,36 € (90 Tabletten á 10 mg)	52,08 € 62,59 €
Trospiumchlorid 30 mg ^a Trospiumchlorid 45 mg	60,33 € (100 Tabletten á 45 mg)	58,56 €
Mirabegron 50 mg	63,75 € (100 Tabletten á 50 mg)	61,98 €
Alle Preise der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich aus dem Festbetrag abzüglich des Apothekenpflichttrabatts in Höhe von 1,77€. Zur Ermittlung der Kosten wurde die wirtschaftlichste Option verwendet. a: Trospiumchlorid 45 mg liegt mit einer 120°-Bruchkerbe vor und kann somit gedrittelt werden. Bei einer täglichen Dosis von 30 mg (2 x 15 mg) wird somit mit einem Tagesbedarf von 2/3 Tabletten pro Tag kalkuliert, weshalb der Preis pro Tablette vor Multiplikation mit 365 Tagen zunächst auf zwei Drittel reduziert wird (0,59 € *2/3 = 0,39 €). Quellen: [1-11]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß § 130 SGB V Abs. 1 gilt ein Pflichttrabatt für die Apotheken gegenüber der GKV in Höhe von 1,77 € brutto [12]. Der Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers i. H. v. 6 % (§ 130a SGB V Abs.1) entfällt gemäß § 130a SGB V Abs. 3 für alle o.g. Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, da diese einer Festbetragsgruppe (urologische Spasmolytika, Stufe 3) zugehörig sind [13, 14]. Folglich werden die Kosten zu Lasten der GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte wie folgt berechnet:

GKV-Kosten = Festbetrag – Pflichttrabatt der Apotheke (1,77 €)

Da alle in Tabelle 3-11 aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien der Festbetragsgruppe der urologischen Spasmolytika angehören, wird von der GKV der Festbetrag abzüglich des Apothekenrabatts erstattet. Für die Berechnung wurde jeweils auf den Festbetrag Bezug genommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vibegron 75 mg	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tolterodin 4 mg retard	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Keine	Keine	Keine
Darifenacin 7,5 mg retard				
Darifenacin 15 mg retard				
Desfesoterodin 3,5 mg retard				
Desfesoterodin 7 mg retard				
Fesoterodin 4 mg retard				
Fesoterodin 8 mg retard				
Propiverin 30 mg				
Propiverin 45 mg				
Solifenacin 5 mg	Keine	Keine	Keine	
Solifenacin 10 mg				
Trospiumchlorid 45 mg	Keine	Keine	Keine	
Mirabegron 50 mg				
Quellen: [1-10]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Fachinformationen sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Vibegron oder für die zweckmäßige Vergleichstherapie notwendig [1-10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine
Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da sowohl für Vibegron als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind, entstehen auch keine zusätzlichen Kosten zu Lasten der GKV.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vibegron 75 mg	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tolterodin 4 mg retard	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Keine	Keine
Darifenacin 7,5 mg retard Darifenacin 15 mg retard			
Desfesoterodin 3,5 mg retard Desfesoterodin 7 mg retard			
Fesoterodin 4 mg retard Fesoterodin 8 mg retard			
Propiverin 30 mg Propiverin 45 mg			
Solifenacin 5 mg Solifenacin 10 mg			
Trospiumchlorid 45 mg			
Mirabegron 50 mg			
Quellen: [1-10]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vibegron 75 mg	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	605,90 € (365 x 1,66 €)	Keine	Keine	605,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tolterodin 4 mg retard	Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	219,00 € (365 x 0,60 €)			219,00 €
Darifenacin 7,5 mg retard Darifenacin 15 mg retard		208,05 € (365 x 0,57 €) 251,85 € (365 x 0,69 €)			208,05 € – 251,85 €
Desfesoterodin 3,5 mg retard Desfesoterodin 7 mg retard		200,75 € (365 x 0,55 €) 244,55 € (365 x 0,67 €)			200,75 € – 244,55 €
Fesoterodin 4 mg retard Fesoterodin 8 mg retard		204,40 € (365 x 0,56 €) 244,55 € (365 x 0,67 €)			204,40 € – 244,55 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Propiverin 30 mg Propiverin 45 mg		219,00 € (365 x 0,60 €) 244,55 € (365 x 0,67 €)			219,00 € – 244,55 €
Solifenacin 5 mg Solifenacin 10 mg		211,70 € (365 x 0,58 €) 255,50 € (365 x 0,70 €)			211,70 € – 255,50 €
Trospiumchlorid 30 mg Trospiumchlorid 45 mg		143,57 € ^a (365 x [0,59 € x $\frac{2}{3}$]) 215,35 € (365 x 0,59 €)			143,57 € – 211,70 €
Mirabegron 50 mg		226,30 € (365 x 0,62 €)			226,30 €
<p>a: Abhängig von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis von Trospiumchlorid durch den behandelnden Arzt auf 30 mg reduziert werden. Trospiumchlorid 45 mg liegen mit einer 120°-Bruchkerbe vor und können somit gedrittelt werden. Bei einer täglichen Dosis von 30 mg (2 x 15 mg) wird somit mit einem Tagesbedarf von 2/3 Tabletten pro Tag kalkuliert, weshalb der Preis pro Tablette vor Multiplikation mit 365 Tagen zunächst auf zwei Drittel reduziert wird ($0,59 \text{ €} \cdot \frac{2}{3} = 0,39 \text{ €}$). Dieser Umstand wird durch die gekennzeichnete Berechnung berücksichtigt, wobei zwei Drittel des Preises pro Tablette (ca. 0,39€) mit 365 Behandlungstagen multipliziert werden. Die Jahrestherapiekosten wurden auf Basis des auf den Centbetrag gerundeten Preises pro Stück berechnet.</p> <p>Quellen: [1-11]</p>					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (siehe Tabelle 3-15) wird der Preis der empfohlenen täglichen Tabletten- / Kapselmenge mit 365 Behandlungstagen multipliziert. Der Preis pro Tablette bzw. Kapsel (Packungspreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte geteilt durch die Anzahl der Tabletten / Kapseln pro Packung) wurde auf die zweite Nachkommastelle gerundet und für die weiteren Berechnungen verwendet. Für Arzneimittel, welche gemäß ihrer Fachinformation in verschiedenen Dosisstärken eingenommen werden können, wird eine Spanne auf Basis der minimalen und maximalen Tagesdosis angegeben. Da für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Fachinformationen keine weiteren GKV-Leistungen notwendig sind, entsprechen die Jahrestherapiekosten somit den jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient [1-10].

Die Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV betragen für Vibegron pro Patient 605,90 €. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen pro Patient zwischen 143,57 € (bei Minimaldosis von Trospiumchlorid) und 255,50 € (bei Maximaldosis von Solifenacin).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In Abschnitt 3.2.4 wurde die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit ÜAB-Syndrom, die auf Basis zweier Berechnungen ermittelt wurden, mit 587.922 – 1.269.537 Patienten angegeben. Der untere Wert wurde auf Basis der verordneten DDD aus dem Jahr 2023 berechnet [15]. Der obere Wert basiert auf der Publikation von Milsom et al. (2001), nach welcher 60 % aller teilnehmenden ÜAB-Patienten einen Arzt wegen ihrer Symptome konsultierten und 27 % davon aktuell medikamentös behandelt wurden [16]. Aus diesen Zahlen lässt sich der Anteil der Patienten, welche eine Behandlung des ÜAB-Syndroms in Anspruch nehmen, auf 16,2 % ($0,60 \times 0,27 = 0,162$) berechnen. Die genaue Berechnungsgrundlage findet sich in Tabelle 3-6. Die Zahlen auf Basis der DDD, sowie der Publikation unterscheiden sich unter anderem deshalb, weil zum Erhebungszeitpunkt von Milsom et al. (2001) noch nicht die heutige Definition der ÜAB durch die ICS vorlag, weshalb auch Patienten mit singulären Symptomen als ÜAB-Patienten eingeschlossen wurden [16]. Die ICS definiert das ÜAB-Syndrom hingegen durch imperativen Harndrang sowie mindestens ein weiteres vorliegendes ÜAB-Symptom [17, 18]. Hieraus ergibt sich eine Unsicherheit, die sich nicht beziffern lässt, jedoch ist aufgrund der Definition der singulären Symptomatik aus der Studie von Milsom et al. (2001) von einer leichten Überschätzung auszugehen [16]. Gleichzeitig besteht aufgrund der hohen Abbruchraten bei den urologischen Spasmolytika auch die Möglichkeit, dass viele Patienten ihre Therapie abbrechen, sodass die Zahl auf Basis der DDD auch eine Unterschätzung darstellen könnte.

Es lässt sich festhalten, dass bei schätzungsweise 0,79 % – 1,71 % aller erwachsenen GKV-Patienten das ÜAB-Syndrom medikamentös behandelt wird.

Die Anzahl der eingesetzten DDD in der derzeitigen ATC-Gruppe der urologischen Spasmolytika (ATC-Code G04BD [19]) lag im Jahr 2023 bei 214.591.400 DDD [15]. Von dieser Gesamtzahl machten Anticholinergika mit 201.623.200 (ca. 94,0 %) den Großteil der eingenommenen DDD unter den urologischen Spasmolytika aus [15]. Es ist anhand der vorliegenden Verordnungsdaten nicht absehbar, welchen Versorgungsanteil Vibegron unter den medikamentös behandelten Patienten mit ÜAB-Syndrom einnehmen wird. Angesichts der Versorgungsrealität mit mehreren bereits auf dem Markt befindlichen urologischen Spasmolytika wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patienten, welche mit Vibegron behandelt werden, unterhalb der Patientenanzahl der Zielpopulation liegen wird.

Kontraindikationen bei Vibegron

Als Kontraindikation ist in der Fachinformation ausschließlich die Überempfindlichkeit gegenüber dem aktiven Wirkstoff oder den weiteren Bestandteilen angegeben [1]. Es ist nicht bekannt, wie sich diese Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile von Vibegron auswirken.

Medikamentöse Therapieabbruchraten

Therapieabbruchraten aus dem Versorgungskontext in Deutschland sind noch nicht verfügbar. Allerdings zeigt eine retrospektive Analyse zur Therapieadhärenz in den USA, dass Patienten unter Behandlung mit Vibegron eine signifikant höhere Therapiepersistenz und -adhärenz im Vergleich zu Mirabegron oder Anticholinergika aufwiesen. Die Therapieadhärenz wurde definiert als eine Einnahme des jeweiligen Medikaments an 80 % der Tage zwischen Beginn und Ende des Follow-up-Zeitraums. Patienten, die mit Vibegron behandelt wurden, sind mittels Propensity Score Matching jeweils in einem 1:2-Verhältnis Patienten aus den Mirabegron- und Anticholinergika-Kohorten zugeordnet worden, um Adhärenz und Persistenz zu vergleichen. Im Vergleich zwischen Vibegron und Mirabegron wurden für Vibegron 4.921 Patienten und für Mirabegron 9.842 Patienten eingeschlossen. Für den Vergleich zwischen Vibegron und Anticholinergika waren es jeweils 4.676 Patienten (Vibegron) und 9.352 Patienten (Anticholinergika), die eingeschlossen wurden. Die Adhärenz war bei Patienten unter Vibegron signifikant höher als jene bei Patienten unter Mirabegron (49,0 % vs. 45,1 %; $p < 0,001$). Ebenfalls wiesen Patienten bei Vibegron-Behandlung eine signifikant höhere Therapieadhärenz gegenüber Patienten auf, welche mit Anticholinergika behandelt wurden (49,1 % vs. 38,5 %; $p < 0,001$). Darüber hinaus wiesen Patienten unter Vibegron-Behandlung eine deutliche und signifikante höhere Therapiepersistenz als Patienten unter Mirabegron-Behandlung auf (mediane Persistenz 171 Tage; 95 %-KI: [159; 182] vs. 128 Tage; 95 %-KI: [122;137]; $p < 0,001$). Ein noch stärkerer Unterschied in der Therapiepersistenz zugunsten von Vibegron zeigt sich im Vergleich gegenüber Anticholinergika (mediane Persistenz 172 Tage; 95 %-KI: [159;183] vs. 91 Tage; 95 %-KI: [91], $p < 0,001$) [20].

Angesichts der Daten aus der o. g. Studie wird davon ausgegangen, dass die Therapiepersistenz bei der Einnahme von Vibegron höher ist als jene von Mirabegron und Anticholinergika in diesem Anwendungsgebiet.

Patientenpräferenzen

Vibegron und Tolterodin werden beide oral eingenommen, allerdings können Vibegron-Tabletten im Gegensatz zu Tolterodin-Hartkapseln zerkleinert werden [1, 2]. Dies könnte für ältere Patienten, die Schluckbeschwerden bei der Einnahme aufweisen, einen Vorteil zugunsten von Vibegron darstellen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass Patienten weitgehend der Empfehlung des Arztes folgen und dementsprechend hauptsächlich die Entscheidung des Arztes bei der Wahl der medikamentösen Therapie maßgeblich sein wird.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Da Vibegron als tägliche Dauermedikation einzunehmen ist und das ÜAB-Syndrom in der Regel kein Syndrom darstellt, dessen Symptome stationäre Betreuung erfordern, ist nicht davon auszugehen, dass Vibegron im stationären Versorgungsbereich eingesetzt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der angegebenen Versorgungsanteile ist nicht davon auszugehen, dass sich dadurch Änderungen für die in Abschnitt 3.2.5 angegebenen Jahrestherapiekosten ergeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Angaben zur Anwendung und zur empfohlenen Dosis wurde auf die aktuellen Versionen der Fachinformationen zurückgegriffen. Die Preise der Arzneimittel wurden der LauerTaxe (Stand 15.02.2025) oder der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbandes entnommen [21].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pierre Fabre Pharma, Obgemsa. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>, [Aufgerufen am: 27.02.2025]. Stand 2025
2. 1 A Pharma, Tolterodin. Fachinformation. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110551029.pdf, [Aufgerufen am: 07.02.2025]. Stand 2022
3. Aristo Pharma GmbH, Darifenacin Aristo. Fachinformation. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/darifenacinaristo75mg15mgretardtabletten.pdf>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2022
4. Ratiopharm, Tovedeso. Fachinformation. URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Tovedeso%20Retardtabletten%20-%203.pdf?pzn=12447982>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2024
5. Pfizer, Toviaz. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011176/toviaz-r>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2023
6. Apogepha, Mictonorm Uno 45 mg. Fachinformation. URL: <https://www.apogepha.de/fileadmin/apogepha/fachinformation/fachinformation-mictonormuno45mg.pdf>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. Stand 2017
7. Apogepha, Mictonorm Uno 30 mg. Fachinformation. URL: <https://fachinfo.de/fi/pdf/010329/mictonorm-uno-r-30-mg-hartkapseln>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. Stand 2020
8. 1 A Pharma, Solifenacin. Fachinformation. URL: https://oneapharma-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110536569.pdf, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2023
9. Pflieger, Spasmex. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014933/spasmex-45-mg-filmtabletten>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2021
10. Astellas Pharma, Betmiga. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021076/betmigatm-25-mg-50-mg-retardtabletten>, [Aufgerufen am: 02.01.2025]. Stand 2024
11. Pierre Fabre Jahrestherapiekosten. 2025.
12. Bundesministerium der Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130 Rabatt. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130.html, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 1988
13. Bundesministerium der Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130a

Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/130a.html, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 1988

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung/Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3792/2019-05-16_AM-RL-IX_urologische-Spasmolytika_G1S3_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2019

15. Wissenschaftliches Institut der AOK, PharMaAnalyst. URL: <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?jsessionid=84520721EE03560CAE89A383DA076DF9?0>, [Aufgerufen am: 17.01.2025]. 2023

16. Milsom, I., Abrams, P., Cardozo, L., Roberts, R. G., Thuroff, J. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760-6.

17. Abrams, P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62(5 Suppl 2): 28-37; discussion 40-2.

18. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167-78.

19. World Health Organization (WHO), WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC / DDD Index, G04BD Drugs for urinary frequency and incontinence. URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=G04BD&showdescription=no, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2024

20. Chastek, B., Carrera, A., Landis, C., Snyder, D., Abedinzadeh, L. et al. Comparative analysis of real-world adherence and persistence patterns with vibegron, mirabegron, and anticholinergics in patients with overactive bladder: A retrospective claims study. *Neurourol Urodyn* 2024; 43(7): 1504-1513.

21. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V, sortiert nach Festbetragsgruppe und Wirkstoff Stand 01.02.2025. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/_node.html, [Aufgerufen am: 03.02.2025]. 2025

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Obgemsa® entnommen [1]. Es wurden die Abschnitte 4.1-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Patienten, die Vibegron einnahmen, wurde von Harnverhalt berichtet. Das Risiko für Harnverhalt kann bei Patienten mit Blasenausgangsobstruktion und bei Patienten, die zusammen mit Vibegron Muskarinantagonisten einnehmen, erhöht sein. Vor und während der Behandlung mit Vibegron ist auf Anzeichen und Symptome für einen Harnverhalt zu achten, insbesondere bei Patienten mit klinisch signifikanter Blasenausgangsobstruktion, Patienten mit prädisponierenden Zuständen für eine Blasenausgangsobstruktion und bei Patienten, die Vibegron zusammen mit Muskarinantagonisten einnehmen. Vibegron sollte bei Patienten, die Harnverhalt entwickeln, abgesetzt werden. Sonstige Bestandteile Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Arzneimittel, die die Exposition von Vibegron beeinflussen

CYP3A4/P-gp Inhibitoren

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

mit starken und mäßigen CYP3A und/oder P-gp-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4/P-gp Induktoren

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

Einfluss von Vibegron auf andere Arzneimittel

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Vibegron bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vibegron/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Vibegron/Metabolite in die Milch ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko

für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Vibegron soll nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Vibegron auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die Fertilität weiblicher oder männlicher Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Die Fälle von Überdosierung wurden in einem Dosisbereich zwischen 100 mg und 375 mg pro Tag gemeldet. Alle beobachteten unerwünschten Ereignisse nach der gemeldeten Überdosierung waren nicht schwerwiegend. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen und Dyspnoe. Bei Verdacht auf Überdosierung erfolgt eine symptomatische und unterstützende Behandlung.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, vierkantiger oder runder HDPE-Flasche, verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer inneren Versiegelung mit einer Schicht aus Polyethylen (PE), die in Kontakt mit den Tabletten steht. Jede Flasche enthält 7, 30 oder 90 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Anhang IIB der EPAR-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [1].

Aus Anhang IIC der EPAR-Produktinformation ergeben sich folgende sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [1]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID der EPAR-Produktinformation genannt [1]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-16 dargestellt [1, 2].

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Bedeutende identifizierte Risiken		
keine	–	–
Bedeutende potenzielle Risiken		
Toxizität für Embryo und Fötus	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3 - Packungsbeilage Abschnitt 2	keine
Fehlende Informationen		
keine	–	–

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Quellen zugrunde: der EPAR [3], die EPAR Produktinformation (Anhang I) [1] und die Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (EU-RMP) [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA), Obgemma: EPAR - Product information. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/obgemma-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2024
2. European Medicines Agency (EMA), Obgemma: EPAR - Risk management plan. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/obgemma-epar-risk-management-plan_en.pdf, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2024
3. European Medicines Agency (EMA), Obgemma: EPAR - Public assessment report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/obgemma-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 27.01.2025]. 2024

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Keine	n. a.	n. a.
n. a.: nicht anwendbar			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist der Januar 2025.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Gemäß der Fachinformation von Obgema[®] sind keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen erforderlich, welche bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version vom 1. Quartal 2025 (Stand: 01/2025) verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pierre Fabre Pharma, Obgema. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>, [Aufgerufen am: 27.02.2025]. Stand 2025
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2025. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2025.pdf, [Aufgerufen am: 31.01.2025]. 2025

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben. Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt. Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

