

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vibegron (Obgemsä[®])

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 4 A

*Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei
überaktiver Blase*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	35
4.2.1 Fragestellung	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	100
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	103
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Gesamtinkontinenz – RCT.....	106

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms – RCT.....	116
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) – RCT	150
4.3.1.3.1.5	Endpunkt Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score).....	159
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC).....	169
4.3.1.3.1.7	Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) – RCT.....	173
4.3.1.3.1.8	Endpunkt Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) – RCT	177
4.3.1.3.1.9	Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	191
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	207
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	224
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	225
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	225
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	225
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	225
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	226
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	227
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	230
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	230
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	231
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	231
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	232
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	232
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	234
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	234
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	234
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	234
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	235
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	235
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	235
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	236
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	236
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	237
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	237
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	238
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	251
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	252
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	252

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	252
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	252
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	253
4.6	Referenzliste.....	254
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		264
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		269
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		274
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		277
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		301
Anhang 4-G : Weitere Analysen		321

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vibegron für einen direkten Vergleich	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte – Studie RVT-901-3004	23
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung	40
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-11: Exposition mit der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RVT-901-3004 (basierend auf den SAF-Ext-Populationen)	88
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RVT-901-3004 (basierend auf der FAS-Ext-Population).....	90
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	103
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Gesamtinkontinenz – RCT	106
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Gesamtinkontinenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	109
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	111

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	112
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	113
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms – RCT.....	116
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	120
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	122
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	123
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	124
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	128
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	130
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	131
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	132
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	137
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	138

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Miktionsfrequenz < 8 Miktionen pro 24 h (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	139
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Nykturieffrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	142
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Nykturieffrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	144
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Nykturieffrequenz über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	145
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Nykturie-Episoden (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	146
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) – RCT.....	150
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	151
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	153
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	154
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	156
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	157
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) – RCT	159
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	162
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	163

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	165
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	166
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) – RCT	169
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Globalen Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	171
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) – RCT	173
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung im Globalen Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	175
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) – RCT.....	177
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels OAB-q LF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	180
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	181
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	187
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels OAB-q LF) (Responderanalysen)" (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	188
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	191

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.....	196
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse nach SOK" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.....	197
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse nach PT" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.....	199
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOK" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.....	201
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach PT" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.....	202
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.....	203
Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	208
Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RVT-901-3004	210
Tabelle 4-75: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie RVT-901-3004).....	214
Tabelle 4-76: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests nach Subgruppen (Studie RVT-901-3004).....	215
Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Zunahme der Gesamtinkontinenz-Episoden > 0 % – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	217
Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Zunahme der Dranginkontinenz-Episoden > 0 % – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	218
Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Verbesserung im Symptom Bother Score – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	219
Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Veränderung des Globalen Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) (Responderanalysen)" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Globaler Patienteneindruck der Veränderung, Verbesserung – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	220

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) zum Zeitpunkt 52 Wochen – Verbesserung im Gesamtscore – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population. .	221
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Gesamtraten aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population. .	222
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse" zum Zeitpunkt 52 Wochen – AECI – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.	223
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	226
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	227
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	227
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	228
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	228
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	232
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	232
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	233
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	233
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	235
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	236
Tabelle 4-95: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte – Studie RVT-901-3004	240
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	252
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RVT-901-3004	284
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	302

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	81
Abbildung 4-3: Schematisches Design der Studie RVT-901-3004.	96
Abbildung 4-4: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population. .	110
Abbildung 4-5: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population. .	121
Abbildung 4-6: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	129
Abbildung 4-7: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	136
Abbildung 4-8: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Nykturieffrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	143
Abbildung 4-9: Verlaufskurve für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	155
Abbildung 4-10: Verlaufskurve für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	164
Abbildung 4-11: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Krankheitsbewältigung", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	182
Abbildung 4-12: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Betroffenheit", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	183
Abbildung 4-13: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Schlaf", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.	184
Abbildung 4-14: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Soziale Einschränkung", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.....	185

Abbildung 4-15: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Gesamtscore", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population. 186

Abbildung 4-16: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie RVT-901-3004. 300

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AECI	Unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse (adverse event of clinical interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BOO	Blasenauslassobstruktion
BPO	Benigne Prostataobstruktion (Benign Prostatic Obstruction)
CAC	Unabhängiger externer Sachverständigenausschuss für klinische Entscheidungen (Clinical Adjudication Committee)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPB	Diastolischer Blutdruck (diastolic blood pressure)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
d. h.	das heißt
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäischer Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Extended release
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire –

	5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS-Ext	Full analysis set extension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
h	Stunden
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICS	International Continence Society
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IP3	Inositoltriphosphat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive voice/web response system
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS-MW	Kleinste-Quadrate Mittelwert (least squares means)
LS-MWD	Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz (least squares means difference)
m	Patienten mit Ereignis
m ²	Quadratmeter
MACCE	Schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiac and cerebrovascular events)
Max.	Maximum
MCID	Minimal Clinical Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min.	Minimum
mM	Millimol
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patienten in der Population
n	Anzahl Patienten mit Beobachtung
n. b.	Nicht berechnet
OAB-q LF	Overactive Bladder Questionnaire long form
OR	Odds Ratio
PGIC	Globaler Patienteneindruck der Veränderung (Patient Global Impression of Change)
PGIS	Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (Patient Global Impression of Severity)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcome)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risiko-Differenz
RR	Risk Ratio
rRR	Reverses Risk Ratio
SAF-Ext	Safety analysis set extension
SAP	Statistischer Analyseplan
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SmPC	Summary of product characteristics
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC / SOK	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SPB	Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment

	emergent adverse event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ÜAB / OAB	Überaktive Blase / overactive Bladder
ULN	Obere Normgrenze
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
WPAI-US	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Urinary Symptoms
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Vibegron zur symptomatischen Behandlung bei erwachsenen Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (ÜAB-Syndrom) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), Tolterodin, zu bewerten?

Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV bezieht sich der Zusatznutzen eines Arzneimittels auf den patientenrelevanten therapeutischen Effekt hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität [1].

Datenquellen

In den systematischen Recherchen nach Studien zur Beantwortung der Fragestellung wurde die randomisiert kontrollierte Studie **RVT-901-3004** identifiziert. Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie der Phase 3, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen mit einer 28-tägigen Nachbeobachtungszeit untersucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vibegron für einen direkten Vergleich

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit ÜAB-Syndrom	A1	Andere Studienpopulation
Intervention	E2	Vibegron in einer fachinformationskonformen Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet	A2	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	E3	Darifenacin oder Fesoterodin oder Desfesoterodin oder Solifenacin oder Propiverin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid oder Mirabegron in einer fachinformationskonformen Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet	A3	Andere Vergleichstherapien

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Endpunkte	E4	Mindestens ein Endpunkt aus den folgenden Kategorien Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientyp	E5	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien geringerer Evidenzstufe
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A6	Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
Studiendauer	E7	Behandlungsdauer mindestens 24 Wochen	A7	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Abweichende Sprache
CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; ÜAB = Überaktive Blase				

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie RVT-901-3004 wurde gemäß der Items 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements basierend auf dem klinischen Studienbericht (CSR, Clinical Study Report), dem statistischen Analyseplan (SAP) und den Studienprotokollen sowie zugehörigen Amendments beschrieben und beurteilt.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für die eingeschlossene Studie von zwei unabhängigen Reviewern beurteilt. Es wurden jeweils endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus dem vollständigen CSR.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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“ [2, 3]. Patienten mit dem ÜAB-Syndrom erfahren einen hohen Leidensdruck, da die Symptomatik des imperativen Harndrangs eine hohe

Belastung darstellt. Zugleich sind mit der Symptomatik negative Auswirkungen auf das Sozialleben, den Schlaf, die mentale Gesundheit, das Sexualleben, die Arbeitsproduktivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen verbunden [4-6]. Patienten mit dem ÜAB-Syndrom sind oftmals damit beschäftigt, aus Sorge vor dem nächsten imperativen Harndrang oder einer möglichen Inkontinenz die nächste Toilette zu lokalisieren, was insbesondere bei Patienten mit Inkontinenz dazu führt, dass diese sich in ihren Aktivitäten einschränken und selbst isolieren [4, 7]. Trotz des hohen Leidensdrucks suchen viele Patienten über Jahre aus Scham oder Unwissenheit über Behandlungsmöglichkeiten keine ärztliche Hilfe zur Behandlung ihrer Symptome [4, 8].

Mit Vibegron steht den Ärzten ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, um das ÜAB-Syndrom medikamentös zu behandeln. Vibegron ist ein neuer Beta-3-Adrenozeptor-Agonist, der die für die Detrusorrelaxation verantwortlichen Beta-3-Adrenozeptoren therapeutisch effizient stimuliert, sodass die Symptomatik des ÜAB-Syndroms reduziert wird. Vibegron zeichnet sich durch eine gute und langfristige Verträglichkeit aus (siehe Modul 2).

Aus Sicht von Pierre Fabre ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet: Darifenacin oder Fesoterodin oder Desfesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid oder Mirabegron.

Pierre Fabre hat im vorliegenden Dossier, Modul 4A, als zVT für das zugelassene Anwendungsgebiet Tolterodin gewählt.

In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren, Mirabegron, das in der gleichen Indikation wie Vibegron zugelassen ist, hatte der G-BA folgende Wirkstoffe als zVT bestimmt: Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid [9]. Es wird für das vorliegende Dossier davon ausgegangen, dass diese Wirkstoffe weiterhin die zVT im Anwendungsgebiet darstellen. Zusätzlich wird der Wirkstoff Desfesoterodin mit in die zVT aufgenommen, da dieser Wirkstoff ebenfalls eine Zulassung im Anwendungsgebiet hat und gleichzeitig in der Festbetragsgruppe der urologischen Spasmolytika enthalten ist.

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 [10]. 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“. In dieser Festbetragsgruppe sind folgende Wirkstoffe enthalten: Darifenacin, Fesoterodin, Desfesoterodin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid und Mirabegron. [11]. Aus der Systematik der Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 Sozialgesetzbuch (SGB) V ergibt sich, dass die in der Festbetragsgruppe enthaltenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar angesehen werden. Keiner der Wirkstoffe der Festbetragsgruppe weist eine therapeutische Verbesserung gegenüber den anderen Wirkstoffen auf. Daher können alle in der Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffe

als zVT herangezogen werden [12]. Auch die relevanten Leitlinien sagen aus, dass sämtliche Wirkstoffe der Festbetragsgruppe der Stufe 3 der urologischen Spasmolytika zur medikamentösen Therapie des ÜAB-Syndroms eingesetzt werden können [13-19].

Studientyp

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron zur symptomatischen Behandlung bei Erwachsenen mit dem ÜAB-Syndrom erfolgt anhand der randomisierten, aktiv-kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase 3 Studie RVT-901-3004 (Vibegron im Vergleich zu Tolterodin).

Für Vibegron liegt mit der randomisiert kontrollierten Studie **RVT-901-3004** eine Studie vor, die vollumfänglich der Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Guideline) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) entspricht [20]. Bei der Studie **RVT-901-3004** handelt es sich um eine Extensionsstudie der RVT-901-3003. Die Studie RVT-901-3003 ist eine randomisierte, Placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische, internationale Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vibegron gegenüber Tolterodin und Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen. Gemäß der CHMP-Guideline soll die Wirksamkeit des Prüfpräparats zunächst in einer drei-armigen Studie im Vergleich zu Placebo und einem aktiven Komparator erhoben werden und nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen evaluiert werden. Zur Beurteilung der Sicherheit des Prüfpräparats ist eine Behandlungsdauer von 52 Wochen in einer zwei-armigen aktiv-kontrollierten Studie erforderlich [20].

Studiendesign und Studienpopulation

Im Rahmen des Nutzendossiers von Vibegron wird die Studie RVT-901-3004 dargestellt. Mit dieser Studie liegt eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3, Parallelgruppen-Studie vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht. Es handelt sich um die Extensionsstudie der 12-wöchigen, internationalen, randomisierten, Placebo- und aktiv-kontrollierten Studie RVT-901-3003.

Die Studie RVT-901-3003 bestand aus einer ein- bis fünföchigen Screening-Phase, einer zweiöchigen einfachblinden Placebo-Run-In-Phase, einer randomisierten doppelblinden 12-wöchigen Behandlungsphase und einer vieröchigen Nachbeobachtungszeit für Patienten, die nicht in die Extensionsstudie RVT-901-3004 übergangen. Die Studie RVT-901-3003 wird im Rahmen dieses Nutzendossiers nicht dargestellt, da der Studienzeitraum für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im Kontext der frühen Nutzenbewertung für eine chronische Erkrankung als zu kurz angesehen wird.

Die Extensionsstudie RVT-901-3004 bestand aus einer 40-wöchigen Behandlungsphase mit einer vierwöchigen Nachbeobachtungszeit. Patienten, die aus den aktiven Behandlungsarmen in die Studie RVT-901-3004 übergangen, hatten eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Patienten, die aus dem Placebo-Behandlungsarm in die Studie RVT-901-3004 übergangen, hatten eine Behandlungsdauer von 40 Wochen.

Die Verblindung wurde beim Übergang in die Extensionsstudie aufrechterhalten. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten einer der nachfolgenden Behandlungen: Vibegron oder Tolterodin.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit dem ÜAB-Syndrom, welches Symptome des imperativen Harndrangs, mit und ohne Dranginkontinenz sowie erhöhte Miktionsfrequenz und Nykturie beinhaltet.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie RVT-901-3004 zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Der Nachweis der höheren Wirksamkeit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin ergibt sich aus den folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Morbidität
 - Gesamtinkontinenz-Episoden
 - Symptome des ÜAB-Syndroms
 - Dranginkontinenz-Episoden
 - Nykturie-Episoden
 - Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score [mittels OAB-q LF])
- Verträglichkeit
 - Behandlungsbedingte Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE, Treatment emergent adverse event] nach Preferred Term [PT] Mundtrockenheit

Bei diesen Endpunkten wurde jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin gezeigt.

Die primären Analysen der Veränderung der Morbiditätsendpunkte Gesamtinkontinenz und Symptome des ÜAB-Syndroms mit Dranginkontinenz und Nykturie zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline werden im Folgenden präsentiert (siehe Tabelle 4-2). Darüber hinaus werden die Sensitivitätsanalysen der Veränderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur

Baseline mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) dargestellt.

Da das ÜAB-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, welche typischerweise eine langfristige Behandlung notwendig macht und entsprechend bei der medikamentösen Behandlung eine hohe Therapiepersistenz und -adhärenz erfordert [21], entspricht die primäre Analyse des patientenberichteten Endpunkts Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score [mittels OAB-q LF]) einer Analyse über die Zeit (siehe Tabelle 4-2). Ein rasches Ansprechen und eine kontinuierliche Verbesserung der Wahrnehmung der Symptome ist für die Therapieadhärenz von großer Bedeutung.

Für den Verträglichkeitsendpunkt TEAE nach PT Mundtrockenheit wurde eine Analyse der Anzahl Patienten mit TEAE nach PT Mundtrockenheit im Vibegron-Behandlungsarm im Vergleich zum Tolterodin-Behandlungsarm durchgeführt (siehe Tabelle 4-2)

Tabelle 4-2: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte – Studie RVT-901-3004

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

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a		Tolterodin ^a		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	101/152 (66,5)		76/120 (63,3)		1,07 [0,92; 1,25]	0,3787	↔
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	78/152 (51,3)		57/120 (47,5)		1,11 [0,92; 1,34]	0,2489	↔
Anteil Patienten mit Reduktion Zunahme > 0 %	18/152 (11,8)		13/120 (10,8)		1,04 [0,53; 2,02]	0,9742	↔
Nykturiefrequenz							
	n ^b	LS-MW (SE)	n ^b	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline ^d	152	-0,6 (0,07)	120	-0,5 (0,08)	-0,13 [-0,32; 0,07] 0,2019	-0,16 [-0,40; 0,08]	↔
Veränderung zu Baseline (LOCF) ^e	168	-0,6 (0,07)	135	-0,4 (0,08)	-0,15 [-0,33; 0,04] 0,1225	-0,18 [-0,41; 0,05]	
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	40/152 (26,3)		24/120 (20,0)		1,34 [0,86; 2,09]	0,1753	↔
Anteil Patienten mit Zunahme > 0 %	19/152 (12,5)		25/120 (20,8)		0,56 [0,33; 0,97]	0,0458	Gering
Episoden mit imperativem Harndrang							
	n ^b	LS-MW (SE)	n ^b	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline ^d	152	-3,4 (0,34)	120	-3,2 (0,37)	-0,15 [-1,07; 0,77] 0,7491	-0,04 [-0,28; 0,20]	↔

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a		Tolterodin ^a		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n	LS-MW (SE)	n	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline (LOCF) ^e	168	-3,4 (0,34)	135	-3,2 (0,37)	-0,16 [-1,06; 0,74] 0,7206	-0,04 [-0,27; 0,19]	
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	75/152 (49,3)		63/120 (52,5)		0,93 [0,74; 1,17]	0,5178	↔
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	13/152 (8,6)		14/120 (11,7)		0,68 [0,33; 1,38]	0,2816	↔
Anteil Patienten mit Zunahme > 0 %	32/152 (21,1)		22/120 (18,3)		1,13 [0,69; 1,84]	0,6102	↔
Miktionsfrequenz							
	n ^b	LS-MW (SE)	n ^b	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline ^d	152	-2,4 (0,24)	120	-2,0 (0,26)	-0,43 [-1,06; 0,20] 0,1829	-0,16 [-0,40; 0,08]	↔
Veränderung zu Baseline (LOCF) ^e	168	-2,4 (0,23)	135	-2,0 (0,26)	-0,48 [-1,09; 0,14] 0,1267	-0,18 [-0,40; 0,05]	
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit < 8 Miktionen über 24 h	73/152 (48,0)		56/120 (46,7)		1,06 [0,82; 1,36]	0,7398	↔
Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)							
	n ^h	LS-MW (SE)	n ^h	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit ⁱ	176	3,9 (0,82)	136	3,6 (0,88)	0,25 [-1,73; 2,23] 0,8051	0,03 [-0,20; 0,25]	↔

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a		Tolterodin ^a		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ^j	39/166 (23,5)		27/134 (20,1)		1,16 [0,75; 1,78]	0,5248	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ^j	8/166 (4,8)		8/134 (6,0)		0,80 [0,31; 2,07]	0,6360	↔
Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)							
	n ^h	LS-MW (SE)	n ^h	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit ⁱ	174	-24,8 (1,36)	136	-21,2 (1,47)	-3,69 [-7,00; -0,38] 0,0291	-0,25 [-0,48; -0,03]	↔
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ^k	121/166 (72,9)		87/134 (64,9)		1,12 [0,97; 1,30]	0,1595	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ^k	5/166 (3,0)		5/134 (3,7)		0,79 [0,23; 2,68]	0,6936	↔
Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)							
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ^l	140/166 (84,3)		112/134 (83,6)		1,02 [0,93; 1,12]	0,9230	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ^l	5/166 (3,0)		2/134 (1,5)		2,15 [0,42; 10,86]	0,3652	↔

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a		Tolterodin ^a		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)							
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ^m	123/166 (74,1)		87/134 (64,9)		1,13 [0,97; 1,32]	0,0923	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ^m	4/166 (2,4)		4/134 (3,0)		0,79 [0,20; 3,09]	0,7561	↔
Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF Gesamtscore)							
	n ^h	LS-MW (SE)	n ^h	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit ⁱ	174	19,4 (1,28)	136	17,9 (1,37)	1,44 [-1,66; 4,55] 0,3617	0,10 [-0,12; 0,33]	↔
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ⁿ	92/166 (55,4)		68/134 (50,8)		1,10 [0,89; 1,35]	0,4860	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ⁿ	6/166 (3,6)		4/134 (3,0)		1,19 [0,34; 4,14]	0,8008	↔
Verträglichkeit							
TEAE – Gesamtraten							
	Patienten mit Ereignis m/n (%)		Patienten mit Ereignis m/n (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Jegliches TEAE	119/181 (65,8)		86/141 (61,0)		1,08 [0,91; 1,28]	0,3797	↔
Schwere TEAE	4/181 (2,2)		5/141 (3,5)		0,62 [0,17; 2,28]	0,4712	↔
Schwer- wiegende TEAE	4/181 (2,2)		4/141 (2,8)		0,78 [0,20; 3,06]	0,7203	↔

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a	Tolterodin ^a	Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
TEAE, das zum Therapie- abbruch führte	3/181 (1,7)	4/141 (2,8)	0,58 [0,13; 2,57]	0,4722	↔
TEAE mit Todesfolge	0/181 (0,0)	0/141 (0,0)	0,78 [0,02; 39,08]	n.b.	↔
Jegliche AECl	24/181 (13,3)	24/141 (17,0)	0,78 [0,46; 1,31]	0,3478	↔
TEAE mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe oder bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach SOK und PT (Auswahl)					
	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI] / rRR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
SOK Erkrankungen des Nerven- systems	22/181 (12,2)	8/141 (5,7)	2,14 [0,98; 4,67] / 0,47 [0,21; 1,02]	0,0475	↔
PT Mundtrocken- heit	3/181 (1,7)	10/141 (7,1)	0,23 [0,07; 0,83]	0,0141	Ge- ringerer Schaden
<p>AECl = Unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse; EQ-5D-VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; m = Patienten mit Ereignis; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; n. b. = nicht berechnet; OAB-q LF = Overactive bladder questionnaire long form; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere; PT = bevorzugter Begriff; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOK = Systemorganklasse; RR = Risk Ratio; rRR = reverses RR; TEAE = Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>a: Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population mit 176 Patienten im Vibegron-Behandlungsarm und 136 Patienten im Tolterodin-Behandlungsarm. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte basieren auf die SAF-Ext 52 Wochen-Population mit 181 Patienten im Vibegron-Behandlungsarm und 141 Patienten im Tolterodin-Behandlungsarm.</p> <p>b: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>c: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>d: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt 52 Wochen.</p> <p>e: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt 52 Wochen (gegebenenfalls imputiert durch LOCF). Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt 52 Wochen keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>f: Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt.</p> <p>g: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>h: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>i: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>j: Veränderungen im Vergleich zu Baseline um 15 % der Spannweite und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 % der Spannweite und weniger als Verschlechterung gewertet.</p> <p>k: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verbesserung, Veränderungen von</p>					

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a	Tolterodin ^a	Vibegron vs. Tolterodin	Ausmaß des Zusatz- nutzens
<p>15 Punkten und mehr als Verschlechterung gewertet. l: Skalenwerte des PGIC von 1 (viel besser) bis 3 (ein bisschen besser) wurden als Verbesserung gewertet, Werte von 5 (ein bisschen schlechter) bis 7 (viel schlechter) wurden als Verschlechterung gewertet. m: Veränderungen des PGIS von höchstens -1 wurden als Verbesserung gewertet, Werte von mindestens 1 wurden als Verschlechterung gewertet. n: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von 15 Punkten und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 Punkten und weniger als Verschlechterung gewertet. ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Quelle: [22]</p>				

Schlussfolgerungen zum Nutzen und Zusatznutzen

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

Gesamtinkontinenz

Die Gesamtinkontinenz stellt ein sehr belastendes patientenrelevantes Symptom dar [4, 7]. In der Studie RVT-901-3004 war die Gesamtinkontinenz als ungewollter Urinverlust jeglichen Grundes definiert [23]. Unter Vibegron zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der durchschnittlichen Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h mit standardisierter Mittelwertsdifferenz (SMD, standardized mean difference) nach Hedges' $g = -0,32$ (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [-0,56; -0,08]; $p = 0,0092$) über die 52-wöchige Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-2). Zu Baseline wurden durchschnittlich 3,1 Gesamtinkontinenz-Episoden (SD = 3,16) im Vibegron-Behandlungsarm und 2,9 Gesamtinkontinenz-Episoden (SD = 2,67) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-19). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -2,1 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,14). Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,6 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,16) (siehe Tabelle 4-2). Ferner wurde eine Reduktion von 100 % zu Woche 52 bei 61 Patienten (40,1 %) im Vibegron-Behandlungsarm im Unterschied zu 38 Patienten (31,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm erreicht (Relatives Risiko [RR] = 1,25; 95 %-KI: [0,90; 1,74]; $p = 0,1758$). Eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um ≥ 50 % konnte unter Vibegron im Vergleich zu Tolterodin verzeichnet werden (rRR = 0,83; 95 %-KI: [0,69; 1,01]; $p = 0,0446$) (siehe Tabelle 4-2). Dabei hatten im Vibegron-Behandlungsarm 103 Patienten (67,8 %) und im Tolterodin-Behandlungsarm 66 Patienten (55,0 %) eine Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um ≥ 50 %. Die Zunahme der Gesamtinkontinenz-Episoden um > 0 % war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit 17 Patienten (11,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 15 Patienten (12,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (siehe Tabelle 4-2).

Symptome des ÜAB-Syndroms

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

Dranginkontinenz

Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,34$ (95 %-KI: [-0,58; -0,10]; $p = 0,0052$) zu Woche 52 (siehe Tabelle 4-2). Zu Baseline wurden durchschnittlich 2,6 Dranginkontinenz-Episoden (SD = 2,82) im Vibegron-Behandlungsarm und 2,4 Dranginkontinenz-Episoden (SD = 2,21) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-25). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,8 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,13) zu Woche 52. Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,4 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,14) (siehe Tabelle 4-2).

Eine vergleichbare Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden um 100 % zu Woche 52 war mit 78 Patienten (51,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 57 Patienten (47,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm zu verzeichnen (RR = 1,11; 95 %-KI: [0,92; 1,34]; $p = 0,2489$) (siehe Tabelle 4-2). Darüber hinaus wurden die Dranginkontinenz-Episoden zu Woche 52 um 75 % bei 101 Patienten (66,5 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 76 Patienten (63,3 %) im Tolterodin-Behandlungsarm reduziert (RR = 1,07; 95 %-KI: [0,92; 1,25]; $p = 0,3787$) (siehe Tabelle 4-2). Hinsichtlich der Zunahme der Dranginkontinenz-Episoden um > 0 % waren beide Behandlungsarme vergleichbar mit 18 Patienten (11,8 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 13 Patienten (10,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 1,04; 95 %-KI: [0,53; 2,02]; $p = 0,9742$) (siehe Tabelle 4-2).

Nykturie

Hinsichtlich des Symptoms der Nykturie konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vibegron gegenüber Tolterodin in der Zunahme der Nykturie-Episoden um > 0 % beobachtet werden (RR = 0,56; 95 %-KI: [0,33; 0,97]; $p = 0,0458$) (siehe Tabelle 4-2). Im Vibegron-Behandlungsarm hatten signifikant weniger Patienten (19 Patienten [12,5 %]) eine Zunahme an Nykturie-Episoden als im Tolterodin-Behandlungsarm (25 Patienten [20,8 %]). Patienten unter Vibegron hatten ein um 44 % reduziertes Risiko einer Zunahme der Nykturie-Episoden zu verzeichnen.

In der Studie RVT-901-3004 traten zu Baseline durchschnittlich 1,4 Nykturie-Episoden (SD = 1,13) im Vibegron-Behandlungsarm und 1,5 Nykturie-Episoden (SD = 1,18) im Tolterodin-Behandlungsarm auf (siehe Tabelle 4-37). Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Nykturie-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,16$ (95 %-KI: [-0,40; 0,08]; $p = 0,2019$) über die 52-wöchige

Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-2). Eine Reduktion von 100 % zu Woche 52 konnte von 40 Patienten (26,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und von 24 Patienten (20,0 %) im Tolterodin-Behandlungsarm und damit bei mehr Patienten unter Vibegron erreicht werden (RR = 1,34; 95 %-KI: [0,86; 2,09]; p = 0,1753).

Wahrnehmung der Symptome

Anhand des Morbiditätspunktes Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) ist eine kontinuierlich patientenberichtete sowie statistisch signifikante Reduktion der Wahrnehmung der Symptome über die Behandlungsdauer mit einer SMD nach Hedges' $g = -0,25$ (95 %-KI: [-0,48; -0,03]; p = 0,0291) zugunsten von Vibegron nachweisbar (siehe Tabelle 4-2). Eine Reduktion des Symptom Bother Score entspricht einer Verringerung der Wahrnehmung der Symptome, sodass ein geringerer Symptom Bother Score einer Verbesserung für den Patienten entspricht. Im Vibegron-Behandlungsarm wurde eine Veränderung des Symptom Bother Score im Behandlungsverlauf um -24,8 Punkte (SE = 1,36) im Vergleich zu Baseline erfasst. Demgegenüber war im Tolterodin-Behandlungsarm eine Veränderung des Symptom Bother Scores im Behandlungsverlauf um -21,2 Punkte (SE = 1,47) zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-49).

In den Responderanalysen zur Wahrnehmung der Symptome wurden Patienten als Responder gewertet, wenn der Symptom Bother Score gegenüber Baseline -15 Punkte (-15 % der Skalenspannweite) und weniger erreicht haben. Unter Vibegron erreichten 121 Patienten (72,9 %) eine Verbesserung, verglichen mit 87 Patienten (64,9 %) unter Tolterodin (RR = 1,12; 95 %-KI: [0,97; 1,30]; p = 0,1595). Die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung (Veränderungen von 15 Punkten und mehr) war in beiden Gruppen gering (jeweils 5 Patienten, 3,0 % vs. 3,7 %; RR = 0,79; 95 %-KI: [0,23; 2,68]; p = 0,6936).

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Vibegron zeigt in der Gesamtschau eine sehr gute Verträglichkeit. Das Auftreten jeglicher TEAE war im Vibegron-Behandlungsarm mit 119 Patienten (65,8 %) vergleichbar mit dem Tolterodin-Behandlungsarm mit 86 Patienten (61,0 %) (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,91; 1,28]; p = 0,3797). Die gemeldeten TEAE waren zumeist von mildem Schweregrad.

Schwere TEAE traten in geringer Inzidenz auf. Im Vibegron-Behandlungsarm traten bei 4 Patienten (2,2 %) und im Tolterodin-Behandlungsarm traten bei 5 Patienten (3,5 %) schwere TEAE auf (RR = 0,62; 95 %-KI: [0,17; 2,28]; p = 0,4712) (siehe Tabelle 4-2). Ebenfalls traten schwerwiegende TEAE nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf (4 Patienten (2,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm vs. 4 Patienten (2,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm; RR = 0,78; 95 %-KI: [0,20; 3,06]; p = 0,7203) (siehe Tabelle 4-2).

Hinsichtlich der Auswertung der schweren oder schwerwiegenden TEAE nach SOK und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz in einem Behandlungsarm wurde für keine SOK und keinen PT eine $\geq 5\%$ Inzidenz in der SAF-Ext 52 Wochen-Population erreicht.

Ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin zeigt sich für die TEAE auf Ebene des PT Mundtrockenheit. Im Vibegron-Behandlungsarm hatten 3 Patienten (1,7 %) dokumentierte Mundtrockenheit im Vergleich zu 10 Patienten (7,1 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 0,23; 95 %-KI: [0,07; 0,83]; p = 0,0141) (siehe Tabelle 4-2). Das signifikant und klinische relevant geringere Auftreten des TEAE PT Mundtrockenheit begründet allein schon einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Mundtrockenheit ist eine sehr häufige Nebenwirkung anticholinergere Medikamente wie z. B. Tolterodin, die zur Behandlung der überaktiven Blase eingesetzt werden [24-30]. In der Netzwerk-Meta-Analyse von Kessler et al. (2011) zur Bewertung unerwünschter Ereignisse bei der Behandlung des ÜAB-Syndroms mit anticholinergen Medikamenten konnte gezeigt werden, dass die Mundtrockenheit durchgängig die häufigste Beschwerde war [31]. Darüber hinaus wird auch in der Leitlinie *Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten* die Mundtrockenheit als „therapielimitierend bei geriatrischen Patienten“ ausgewiesen [14].

Ein numerischer Vorteil lag für Vibegron hinsichtlich TEAE, das zum Therapieabbruch führte mit 3 Patienten (1,7 %) im Vibegron-Behandlungsarm im Vergleich zu 4 Patienten (2,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 0,58; 95 %-KI: [0,13; 2,57]; p = 0,4722) vor (Tabelle 4-67). Die Häufigkeitsklassen der Nebenwirkungen werden nach der Summary of product characteristics-Guideline (SmPC-Guideline) quantifiziert [32]. Bezüglich der TEAE auf Ebene des PT mit PT Mundtrockenheit ist eine Inzidenz von $< 1/10$ bis $\geq 1/100$ Patienten eine häufige Nebenwirkung, die unter der Behandlung mit Vibegron bei signifikant weniger Patienten als unter Behandlung mit Tolterodin auftrat (siehe Tabelle 4-2). In der Fachinformation von Tolterodin wird aufgeführt, dass die Nebenwirkung Mundtrockenheit mit $\geq 1/10$ sehr häufig genannt wird [29]. Im Gegensatz dazu wird in der Fachinformation von Vibegron die Nebenwirkung Mundtrockenheit nicht aufgeführt [33].

Eine deutliche Reduktion des Auftretens der TEAE nach PT mit PT Mundtrockenheit zeigt sich auch in der Studie RVT-901-3003. Während der Studie RVT-901-3003 wurden TEAE nach PT Mundtrockenheit bei weniger Patienten im Vergleich zu Tolterodin gemeldet: 28 von 430 Patienten (6,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm im Vergleich zu 9 von 545 Patienten (1,7 %) im Vibegron-Behandlungsarm. Darüber hinaus wurden in der Studie RVT-901-3003 im Tolterodin-Behandlungsarm für 4 Patienten (0,9 %) ein Therapieabbruch aufgrund von Mundtrockenheit verzeichnet. Im Vibegron-Behandlungsarm hingegen kam es bei keinem Patienten aufgrund von Mundtrockenheit zu einem Therapieabbruch [34].

Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine angemessene Verträglichkeit insbesondere hinsichtlich der Therapieadhärenz und -persistenz für die Behandlung des ÜAB-Syndroms von großer Bedeutung. Eine Studie von Benner *et al.* (2009) widmete sich mittels einer Screening-Umfrage den Gründen für Therapieabbrüche in der Behandlung mit

Anticholinergika, welche überwiegend zur Behandlung des ÜAB-Syndroms eingesetzt werden. 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 [35].

Für Patienten mit dem ÜAB-Syndrom, bei denen eine nicht-medikamentöse Therapie keinen ausreichenden Erfolg erzielen konnte, sind medikamentöse Therapien angezeigt. Trotz ihrer Wirksamkeit in der Symptomreduktion sind hohe Abbruchraten ein Problem, da viele Patienten mangelnde Wirksamkeit oder Verträglichkeit beklagen [13]. 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 [36]. Darüber hinaus untersuchten Song *et al.* (2021) mittels einer Meta-Analyse die Gesamtpersistenzrate von ÜAB-Medikationen. Hier lag die Gesamtpersistenzrate nach 12 Monaten bei 21,8 % [37]

Gesamtschau

In der Gesamtschau wurde mit der Vibegron-Therapie zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms eine signifikante Reduktion der Gesamtinkontinenz- und Dranginkontinenz-Episoden im Vergleich zur Behandlung mit Tolterodin erreicht. Weiterhin kam es durch Vibegron zu einer signifikant geringeren Zunahme von Nykturie-Episoden. Darüber hinaus spiegelt sich die verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Vibegron sich auch bei der Betrachtung der Wahrnehmung der Symptome wider. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit wurden unter Vibegron signifikant weniger Patienten mit TEAE nach PT Mundtrockenheit dokumentiert als unter Tolterodin (siehe Tabelle 4-2).

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Dimension Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erwies sich die symptomatische Behandlung des ÜAB-Syndroms in der Studie RVT-901-3004 mit Vibegron und Tolterodin als gleichermaßen wirksam (siehe Tabelle 4-2).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Beim ÜAB-Syndrom handelt es sich um eine weitverbreitete, chronische Störung der unteren Harnwegfunktionen. Die ICS definiert das ÜAB-Syndrom als „imperativen Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, normalerweise mit einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie“ [2, 3]. Patienten mit dem ÜAB-Syndrom erfahren einen hohen Leidensdruck, da die Symptomatik des imperativen Harndrangs, der Dranginkontinenz, der Nykturie und der erhöhten Miktionsfrequenz eine hohe Belastung darstellt. Zugleich sind mit der Symptomatik

negative Auswirkungen auf das Sozialleben, den Schlaf, die mentale Gesundheit, das Sexualleben, die Arbeitsproduktivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen verbunden [4-6]. 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 [21].

Mit Vibegron steht den Ärzten zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms eine neuartige Therapieoption zur Verfügung, die einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gegenüber Tolterodin aufweist.

In der Gesamtschau wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Therapie mit Vibegron im Vergleich zu Tolterodin

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

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

In diesem Nutzendossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Vibegron gegenüber Tolterodin, zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms bei Erwachsenen, im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht und dargestellt.

Die Fragestellung wurde aufgrund folgender Kriterien zur Bewertung Nutzens und Zusatznutzens festgelegt:

Patientenpopulation

Gemäß Fachinformation ist Vibegron bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei ÜAB-Syndrom zugelassen [33].

Beim ÜAB-Syndrom handelt es sich um eine weitverbreitete, chronische Störung der unteren Harnwegfunktionen. Die ICS definiert das ÜAB-Syndrom als „imperativen Harndrang, mit

oder ohne Dranginkontinenz, normalerweise mit einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie“[2, 3].

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung und Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens umfasst eine zulassungskonforme Dosierung von Vibegron gemäß Fachinformation. Laut den Angaben in der Fachinformation kann Vibegron zur symptomatischen Behandlung bei erwachsenen Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase wie folgt angewendet werden [33]:

- Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg Vibegron einmal täglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist – wie in Modul 3A erläutert – eine Behandlung mit Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid. Innerhalb des vorliegenden Nutzendossiers wird ein Vergleich mit Tolterodin dargestellt. Der bestimmungsgemäße Gebrauch wird vorausgesetzt.

Patientenrelevante Endpunkte (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2)

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen methodisch hochwertiger randomisierte kontrollierte Studien (RCT) betrachtet werden, werden der Nutzen und Zusatznutzen (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) gegenüber der Kontrollgruppe in den relevanten Studien untersucht. Folgende patientenrelevante Endpunkte, werden zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron herangezogen:

- **Mortalität**
 - In dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird Mortalität nicht als separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der schwerwiegenden UE (SUE, UE mit Todesfolge) erhoben.
- **Morbidität**
 - Gesamtinkontinenz
 - Symptome des ÜAB-Syndroms
 - Dranginkontinenz
 - Imperativer Harndrang

- Miktionsfrequenz
- Nykturie
- Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)
- Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score [mittels OAB-q LF])
- Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)
- Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens zur überaktiven Blase (OAB-q LF)
- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse

Studientyp

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron zur symptomatischen Behandlung bei erwachsenen Patienten mit dem ÜAB-Syndrom erfolgt anhand der bestverfügbaren klinischen Evidenz für Vibegron und die zVT.

Es wird die randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, Parallelgruppen-Studie der Phase 3 RVT-901-3004 für die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin herangezogen.

Gemäß der CHMP-Guideline soll die Wirksamkeit des Prüfpräparats zunächst in einer drei-armigen Studie im Vergleich zu Placebo und einem aktiven Komparator erhoben werden und nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen evaluiert werden. Zur Beurteilung der Sicherheit des Prüfpräparats ist eine Behandlungsdauer von 52 Wochen in einer zwei-armigen aktiv-kontrollierten Studie erforderlich [20]. Die Studie RVT-901-3004 wurde entsprechend diesem Vorgehen durchgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Folgende Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung und Quantifizierung des Nutzens und Zusatznutzens von Vibegron im Nutzendossier berücksichtigt werden, ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1.

Patientenpopulation

Für die Bewertung von Vibegron werden erwachsene Patienten mit ÜAB-Syndrom betrachtet [33].

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet soll Vibegron zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms in einer zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation verabreicht werden [33].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es werden Studien eingeschlossen, die – wie in Modul 3A erläutert – einen Vergleich von Vibegron eine Behandlung mit Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid.

Innerhalb des vorliegenden Nutzendossiers zieht Pierre Fabre Tolterodin als zVT heran. Der bestimmungsgemäße Gebrauch wird vorausgesetzt.

Patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2)

Der Nutzen und Zusatznutzen von Vibegron wird auf Basis patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Mortalität dargestellt.

Eine detaillierte Begründung der Wahl, Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der betrachteten Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurde ausschließlich dieser Studientyp für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt.

Studiendauer

Beim ÜAB-Syndrom handelt es sich um eine weitverbreitete, chronische Störung der unteren Harnwegfunktionen. Die ICS definiert das ÜAB-Syndrom als „imperativen Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, normalerweise mit einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie“ [2, 3].

Gemäß den Anforderungen des G-BA wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für chronische Erkrankungen gefordert [38, 39].

Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt.

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Vollpublikationen oder Berichte von Studien wie z. B. Studienregistereinträge, welche eine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben und den Kriterien des CONSORT-Statements entsprechen. Ausgeschlossen werden Konferenz-Abstracts, Poster, Übersichtsartikel und andere Publikationen, auf deren Basis eine Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich ist.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit ÜAB-Syndrom	A1	Andere Studienpopulation
Intervention	E2	Vibegron in einer fachinformationskonformen Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet	A2	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	E3	Darifenacin oder Fesoterodin oder Desfesoterodin oder Solifenacin oder Propiverin oder Tolterodin oder Trospiumchlorid oder Mirabegron in einer fachinformationskonformen Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet	A3	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	E4	Mindestens ein Endpunkt aus den folgenden Kategorien Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientyp	E5	RCT	A5	Studien geringerer Evidenzstufe
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A6	Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
Studiendauer	E7	Behandlungsdauer mindestens 24 Wochen	A7	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Abweichende Sprache
Abkürzungen: CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ am 05.02.2025 durchgeführt.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie

verwendet. Es wurden ausschließlich validierte Suchfilter für die Suche nach RCT verwendet [40]. Es fand keine Einschränkung des Publikationszeitraums statt. Es wurden nur deutsche oder englische Treffer berücksichtigt. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten

zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) am 05.02.2025 durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst und sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA und in AMIce erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V am 05.02.2025 mit dem Stichwort „überaktive Blase“ durchsucht.

Die identifizierten Dokumente wurden auf relevante Zusatzinformationen im Anwendungsgebiet überprüft. Treffer, welche andere Anwendungsgebiete der Arzneimittel betrafen, wurden nicht eingeschlossen, da keine zusätzlichen Informationen zu den Studien berichtet werden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Ergebnisse der Studienregistersuche und der Suche in Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig hinsichtlich ihrer Relevanz überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig nicht den vordefinierten Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss entsprachen. Publikationen, welche als potenziell relevante Publikationen eingestuft wurden, wurden in einem zweiten Schritt im Volltext von den beiden bewertenden Personen unabhängig überprüft. Waren alle in Tabelle 4-3 dargestellten Einschlusskriterien erfüllt, wurde die betreffende Studie in den Studienpool aufgenommen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für die eingeschlossene Studie RVT-901-3004 beurteilt. Dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen Studienberichten und, sofern vorhanden, aus Publikationen. Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials wurden tabellarisch zusammengefasst (siehe Tabelle 4-13).

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der aufgeführten Kriterien entweder als hoch oder niedrig eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die eingeschlossene Studie RVT-901-3004 und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT RVT-901-3004 wurde anhand der Vorgaben des CONSORT-Statements beschrieben. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden jeweils dem Studienprotokoll und dem klinischen Studienreport entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E zu finden.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Studien

Im Rahmen des Nutzendossiers von Vibegron wird die Studie RVT-901-3004 dargestellt. Mit dieser Studie liegt eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3, Parallelgruppen-Studie vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht. Es handelt sich um die Extensionsstudie der 12-wöchigen, internationalen, randomisierten, Placebo- und aktiv-kontrollierten Studie RVT-901-3003.

Die Extensionsstudie RVT-901-3004 bestand aus einer 40-wöchigen Behandlungsphase mit einer vierwöchigen Nachbeobachtungszeit. Patienten, die aus den aktiven Behandlungsarmen in die Studie RVT-901-3004 übergingen hatten eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Patienten, die aus dem Placebo-Behandlungsarm in die Studie RVT-901-3004 übergingen hatten eine Behandlungsdauer von 40 Wochen.

Die Verblindung wurde beim Übergang in die Extensionsstudie aufrechterhalten. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten einer der nachfolgenden Behandlungen: Vibegron oder Tolterodin.

Populationen

Berücksichtigte Populationen

Die Studienpopulationen der Studie RVT-901-3004 umfasst erwachsene Patienten mit dem ÜAB-Syndrom im Alter von ≥ 18 Jahren. Es wurden die folgenden Populationen für die Auswertung im Nutzendossier berücksichtigt:

Full analysis set extension (FAS-Ext) 52 Wochen-Population

Die FAS-Ext 52 Wochen-Population ist die primäre Analysepopulation der Studie RVT-901-3004, anhand derer die Auswertung der relevanten Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen wird. Sie umfasst die in die Studie RVT-901-3003 auf die Behandlungsarme Vibegron bzw. Tolterodin stratifizierten randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienbehandlung Vibegron oder Tolterodin eingenommen haben und bei denen mindestens eine auswertbare Veränderung gegenüber der Miktionsmessung zu Beginn

der Studie vorlag. Die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert wurden, verblieben auf der jeweiligen Behandlung, sodass sich eine gesamte Behandlungsdauer von 12 Wochen und 40 Wochen, somit insgesamt 52 Wochen ergab. Für die statistische Auswertung wurden die Patienten ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

Safety analysis set extension (SAF-Ext) 52 Wochen-Population

Die SAF-Ext 52 Wochen-Population ist die Analysepopulation, anhand derer die Auswertung der relevanten Endpunkte zur Verträglichkeit vorgenommen wird. Sie umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienbehandlung eingenommen haben. Die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert wurden, verblieben auf der jeweiligen Behandlung, sodass sich eine gesamte Behandlungsdauer von 12 Wochen und 40 Wochen, somit insgesamt 52 Wochen ergab. Für die statistische Auswertung wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zugeordnet.

Nicht-berücksichtigte Populationen

Die Extensionsstudie RVT-901-3004 bestand aus einer 40-wöchigen Behandlungsphase mit einer vierwöchigen Nachbeobachtungszeit. Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 Placebo erhalten hatten, und die in die Extensionsstudie RVT-901-3004 übergegangen sind, wurden 1:1 in die Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarme randomisiert und erhielten für insgesamt 40 Wochen das jeweilige Präparat. Die Verblindung wurde beim Übergang in die Extensionsstudie aufrechterhalten. Zur Beurteilung der Sicherheit des Prüfpräparats ist gemäß der aktuellen CHMP-Guideline der EMA eine Behandlungsdauer von 52 Wochen in einer zwei-armigen aktiv-kontrollierten Studie erforderlich [20]. In dieser Population haben die Patienten Vibegron bzw. Tolterodin für 40 Wochen erhalten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die 40 Wochen-Population als hoch eingeschätzt. In der Studie RVT-901-3003 war für die Endpunkte ein starker Placeboeffekt zu beobachten, der vermutlich auf die allgemein engmaschigere Betreuung der Patienten in einer klinischen Studie zurückgeht. Die Patienten wiesen somit zu Beginn der Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlung in Studie RVT-901-3004 (gleichbedeutend mit letzter Visite in Studie RVT-901-3003) im Vergleich zu Baseline andere Ausgangswerte auf als vor der Placebo-Gabe [34, 41]. Bei der 40 Wochen-Population der Studie RVT-901-3004 erfolgte keine Wash-out-Phase der Studienmedikation vor Rerandomisierung auf den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm. Konsequenz dieses Designs können Carry-over-Effekte sein, die die Studienergebnisse verzerren [42-44]. Für die Auswertungen im vorliegenden Nutzendossier wird daher die 40 Wochen-Population nicht berücksichtigt.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden in der Studie RVT-901-3004 erhoben:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter in Jahren (Mittelwert, Standardabweichung; Anzahl und prozentualer Anteil nach Altersgruppen [< 40 , ≥ 40 bis < 55 Jahre, ≥ 55 bis < 65 Jahre, ≥ 65 bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre])
- Geschlecht (Anzahl und prozentualer Anteil weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl und prozentualer Anteil Ureinwohner Amerikas / Alaskas, weiß/kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere)

2) Krankheitsspezifische Charakteristika

- Art der Inkontinenz (keine, Dranginkontinenz)
- Medikamentöse Vorbehandlung der überaktiven Blase (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten mit vorheriger Einnahme von Anticholinergika, Beta-3-Agonist in den letzten 12 Monaten vor der ersten Dosis des aktiven Wirkstoffs in RVT-901-3003 oder RVT-901-3004)
- Anzahl und prozentualer Anteil männlicher Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) zur Baseline
- Bluthochdruck zu Baseline (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten)
- Vorbestehender Bluthochdruck (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten)
- Miktionsfrequenz zur Baseline (Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, Minimum, Maximum)
- Dranginkontinenz-Episoden zur Baseline (Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum)
- Episoden mit imperativem Harndrang zur Baseline (Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum)
- Gesamtinkontinenz-Episoden zur Baseline (Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum)
- Ausgeschiedenes Volumen pro Miktion zur Baseline (Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum)

Zudem wurden Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern gemacht (siehe dazu auch Anhang 4-E).

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [1]. Dabei soll sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen und die patientenrelevanten Endpunkte beeinflussen.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie RVT-901-3004 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

Mortalität

- In diesem Anwendungsgebiet wird Mortalität nicht als separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der SUE erhoben.

Morbidität

- Gesamtinkontinenz
- Symptome des ÜAB-Syndroms
 - Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden
 - Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang
 - Veränderung der Miktionsfrequenz
 - Veränderung der Nykturiefrequenz
- Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS)
- Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)
- Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)
- Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse
 - Jegliche TEAE
 - TEAE differenziert nach Schweregrad (nicht-schwer, schwer)
 - Schwerwiegende TEAE
 - Gesamtrate der Abbrüche wegen TEAE
 - TEAE nach SOK und PT die bei ≥ 10 % der Patienten oder bei ≥ 10 Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten sind
 - Schwere TEAE und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten sind
 - UE von klinischem Interesse (AECl, adverse event of clinical interest) differenziert nach Schweregrad

Im Folgenden werden die Patientenrelevanz, die Operationalisierung sowie die Validierung der Endpunkte, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Vibegron gegenüber Tolterodin herangezogen werden, dargestellt.

Mortalität***Patientenrelevanz***

Die Mortalität wird nach Kapitel § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und stellt in klinischen Studien einen klassischen Endpunkt dar [1]. Beim ÜAB-Syndrom nimmt das Gesamtüberleben allerdings eine untergeordnete Rolle ein, da die zugrundeliegende Erkrankung in der Regel nicht zum Tod des Patienten führt. In klinischen Studien zur überaktiven Blase wird das Gesamtüberleben im Allgemeinen nicht als separater Endpunkt erhoben.

Operationalisierung

In der Studie RVT-901-3004 erfolgte keine separate Analyse des Gesamtüberlebens. Die Anzahl der Todesfälle im Studienzeitraum wurde im Rahmen der Verträglichkeitsanalyse ausgewertet.

Validierung

UE mit Todesfolge wurden analog zu allen UE in der Studie RVT-901-3004 nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet und sind damit als validiert zu bewerten.

Morbidität: Gesamtinkontinenz

Patientenrelevanz

Die Symptome des ÜAB-Syndroms umfassen imperativen Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, eine erhöhte Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie [2, 3]. Die Klassifizierung von Harninkontinenz beruht auf der zugrunde liegenden Ursache des unfreiwilligen Urinverlusts und wird nach Belastungs-, Drang- und gemischter Inkontinenz kategorisiert [15, 16]. Die Gesamtinkontinenz stellt ein sehr belastendes Symptom dar, welches dazu führen kann, dass sich Patienten in ihren Aktivitäten einschränken und selbstisolieren [4, 7]. Das IQWiG hat die Patientenrelevanz der Harninkontinenz im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* wie folgt bestätigt: "Ob ein Patient inkontinent ist oder nicht, ist hingegen unstrittig unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt Inkontinenz ist daher auch unabhängig von den übrigen Morbiditätsendpunkten ein wichtiger Endpunkt für die Bewertung der Morbidität in der vorliegenden Bewertung.“ [45]. Der G-BA schloss den Endpunkt Inkontinenz und Dranginkontinenz bei der Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron als patientenrelevant ein und folgt somit der Einschätzung des IQWiG [46].

Operationalisierung

In der Studie RVT-901-3004 wurden die Gesamtinkontinenzereignisse der Patienten täglich mit Hilfe von Patiententagebüchern erhoben. Das Patiententagebuch sollte vom Patienten an allen sieben Tagen vor der Baseline-Visite sowie vor den Visiten 4, 5 und 6 als auch vor den Visiten 7, 8, 10 und 11 ausgefüllt werden. Die Patienten wurden vom Personal am Zentrum geschult, die Daten unmittelbar nach jedem Ereignis (in Echtzeit) einzugeben und die Daten von "verpassten" Ereignissen einzugeben, sobald sie dazu in der Lage waren. Bei der Placebo-Run-In-Phase und zur Baseline wurden die Angaben im Patiententagebuch am Zentrum überprüft, um festzustellen, ob die Patienten in der Lage waren, das Patiententagebuch auszufüllen und ob sie die Zulassungskriterien erfüllen.

Die Anzahl der Gesamtinkontinenz-Episoden wurde definiert als die Anzahl der Male, die ein Patient das Kästchen für ungewollten Urinverlust im Patiententagebuch ankreuzte, einschließlich der Gründe „Drang“, „Stress“ oder „Sonstiges“. Ein „Tagebuch-Tag“ ist definiert als die Zeit zwischen dem morgendlichen Aufstehen des Patienten (d. h. zwischen dem Zeitpunkt, an dem der Patient aufgestanden ist, und dem Zeitpunkt, an dem er am Folgetag aufgestanden ist; dies entspricht etwa einem Zeitraum von 24 Stunden). Für die Tagebuchdaten wurden mit Ausnahme von Woche 12 und Woche 52 nur die letzten zehn vollständigen „Tagebuch-Tage“ vor einer geplanten Visite in die Analyse des Patiententagebuchs einbezogen.

Für Woche 12 und Woche 52 wurde das Patiententagebuch innerhalb der letzten zehn vollständigen Tagebuchbeobachtungen einbezogen, sofern verfügbar. War dies nicht der Fall, wurden die vollständigen „Tagebuch-Tage“ innerhalb der letzten 14 Tage berücksichtigt. Für beide Szenarien mussten vier oder mehr vollständige „Tagebuch-Tage“ für den zu analysierenden Zeitraum vorliegen. Andernfalls, wenn weniger als vier vollständige „Tagebuch-Tage“ vorhanden waren, wurde der Zeitraum für die Analyse als fehlend eingestuft. Die Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden werden gegenüber Baseline dargestellt und gegenüber Tolterodin verglichen. Zur Relevanzbewertung der kontinuierlichen Daten werden SMD in Form von Hedges' g verwendet. Weiterhin werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Reduktion um $\geq 50\%$, 100% oder Erhöhung um $\geq 0\%$ der Gesamtinkontinenz-Episoden gegenüber Baseline dargestellt und ein Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert.

Validierung

Zur Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Harninkontinenz hat die EMA eine CHMP-Guideline veröffentlicht. Die Verwendung von Patiententagebüchern (mindestens drei Tage vor jeder Visite) zur Dokumentation von Inkontinenzereignissen und zur Auswertung der mittleren Veränderung / 24 h im Vergleich zu Baseline entsprechen den Vorgaben dieser CHMP-Guideline [20]. Darüber hinaus hat das IQWiG die Operationalisierung zur Erhebung dieses Endpunktes im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* als valide eingestuft [45]. Ergänzend wurde vom IQWiG ausgeführt, dass „für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen“ werden sollte, sofern keine akzeptierten Irrelevanzschwellen zur Beurteilung der Veränderung der Symptome des ÜAB-Syndroms verfügbar seien. Darüber hinaus sind Responderanalysen mit entsprechend validierten Responsekriterien zur Bewertung der klinischen Relevanz valide. Als Responsekriterium für Gesamtinkontinenz-Episoden gilt, dass das jeweilige Symptom bei der letzten Visite am Studienende nicht mehr auftritt. Dieses Responsekriterium wurde auch vom IQWiG als valide eingestuft [45]. Dennoch ist eine Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um $\geq 50\%$ zweifelsohne für den Patienten spürbar und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV patientenrelevant [1].

Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms

Patientenrelevanz

Beim ÜAB-Syndrom handelt es sich um eine weitverbreitete, chronische Störung der unteren Harnwegfunktionen. Die ICS definiert das ÜAB-Syndrom als „imperativen Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, normalerweise mit einer erhöhten Miktionsfrequenz am Tag und Nykturie“ [2, 3].

Eine Dranginkontinenz wird durch die ICS definiert als die „Beschwerde über ein ungewolltes Wasserlassen, welches von einem imperativen Harndrang begleitet wird oder diesem unmittelbar folgt“ [2]. Die Klassifizierung von Harninkontinenz beruht auf der zugrunde

liegenden Ursache des unfreiwilligen Urinverlusts und wird nach Stress-, Drang- und gemischter Inkontinenz kategorisiert [15, 16]. Der imperative Harndrang stellt beim ÜAB-Syndrom das Leitsymptom dar und äußert sich durch einen plötzlichen Harndrang, der sich schwer aufschieben lässt [2, 3]. Eine erhöhte Miktionsfrequenz ist definiert als ≥ 8 Miktionen / 24 h [47-49], während Nykturie als „die Beschwerde, dass die Person ein oder mehrmals nächtlich aufwacht, um Wasser zu lassen“ definiert ist [3].

Da die Dranginkontinenz, der imperative Harndrang, die erhöhte Miktionsfrequenz und die Nykturie die Hauptsymptome des ÜAB-Syndroms sind, sind diese Endpunkte unmittelbar und spezifisch patientenrelevant. Somit entspricht dies einer Verbesserung des Gesundheitszustandes, welches nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant eingestuft wird [1]. Das IQWiG und der G-BA haben die Patientenrelevanz dieser Endpunkte im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* bestätigt [45, 46]

Operationalisierung

Die Symptome des ÜAB-Syndroms im Verlauf der Behandlung wurden basierend auf unterschiedlichen Operationalisierungen analysiert, um die unterschiedlichen Ausprägungen der Symptome zu erfassen. Dies beinhaltet die folgenden Endpunkte:

- Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden
- Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang
- Veränderung der Miktionsfrequenz
- Veränderung der Nykturiefrequenz

In der Studie RVT-901-3004 wurden die Symptome des ÜAB-Syndroms der Patienten täglich mit Hilfe von Patiententagebüchern erhoben. Somit werden die Ereignisse selbst vom Patienten erlebt und erfasst. Das Patiententagebuch wurde von den Patienten verwendet (elektronisches oder Papiertagebuch), um die Häufigkeit der täglichen Symptome des ÜAB-Syndroms einschließlich der Episoden von Dranginkontinenz und vom imperativen Harndrang und aller Miktionen (am Tag und in der Nacht [Nykturie]) zu erfassen. Das Patiententagebuch sollte vom Patienten an allen sieben Tagen vor der Baseline-Visite und den Visiten 4, 5 und 6 sowie vor den Visiten 7, 8, 10 und 11 ausgefüllt werden. Die Patienten wurden vom Personal am Zentrum geschult, die Daten unmittelbar nach jedem Ereignis (in Echtzeit) einzugeben und die Daten von "verpassten" Ereignissen einzugeben, sobald sie dazu in der Lage waren. Bei der Placebo-Run-In-Phase und zur Baseline wurden die Angaben im Patiententagebuch am Zentrum überprüft, um festzustellen, ob die Patienten in der Lage waren, das Patiententagebuch auszufüllen und ob sie die Zulassungskriterien erfüllen.

Die Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden, der Episoden imperativen Harndrangs, der Miktionsfrequenz und der Nykturiefrequenz der Behandlungsphase werden gegenüber Baseline dargestellt und gegenüber Tolterodin verglichen. Die Anzahl der Dranginkontinenz-Episoden

wird definiert als die Anzahl, die ein Patient "Drang" als Hauptgrund für die Inkontinenz angegeben hat, unabhängig davon, ob mehr als ein Hauptgrund für den Harnverlust neben "Drang" angegeben wurde.

Die durchschnittliche tägliche Anzahl von Miktionen wird berechnet als die Gesamtzahl der Miktionsvorgänge, die an einem vollständigen Tagebuch-Tag auftraten, geteilt durch die Anzahl der vollständigen Tagebuch-Tage im Patiententagebuch.

Die durchschnittlichen täglichen Episoden von imperativem Harndrang, die durchschnittliche tägliche Miktions- und Nykturiefrequenz werden auf die gleiche Weise berechnet wie für die durchschnittlichen täglichen Dranginkontinenz-Episoden beschrieben. Der Prozentsatz der trockenen „Tagebuch-Tage“ ohne Dranginkontinenz ist definiert als die Anzahl der Tage, an denen ein Patient keinen ungewollten Urinverlust wegen Drang verzeichnet.

Ein „Tagebuch-Tag“ ist definiert als die Zeit zwischen dem morgendlichen Aufstehen des Patienten, d. h. zwischen dem Zeitpunkt, an dem der Patient aufgestanden ist und dem Zeitpunkt, an dem er am Folgetag aufgestanden ist (dies entspricht etwa einem Zeitraum von 24 Stunden). Für die Tagebuchdaten wurden mit Ausnahme von Woche 12 und Woche 52 nur die letzten zehn vollständigen „Tagebuch-Tage“ vor einer geplanten Visite in die Analyse des Patiententagebuchs einbezogen.

Für Woche 12 und Woche 52 wurde das Patiententagebuch innerhalb der letzten zehn vollständigen Tagebuchbeobachtungen einbezogen, sofern verfügbar. War dies nicht der Fall, wurden die vollständigen „Tagebuch-Tage“ innerhalb der letzten 14 Tage berücksichtigt. Für beide Szenarien mussten vier oder mehr vollständige „Tagebuch-Tage“ für den zu analysierenden Zeitraum vorliegen. Andernfalls, wenn weniger als vier vollständige „Tagebuch-Tage“ vorhanden waren, wurde der Zeitraum für die Analyse als fehlend eingestuft. Zur Bewertung der klinischen Relevanz der kontinuierlichen Daten der jeweiligen Endpunkte werden SMD verwendet. Weiterhin werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Reduktion um $\geq 75\%$, 100% oder Erhöhung um $> 0\%$ der Episoden von Dranginkontinenz, der Reduktion um $\geq 50\%$, 100% oder Erhöhung um $> 0\%$ der Episoden mit imperativem Harndrang oder der Reduktion um 100% oder Erhöhung der Nykturie-Episoden bzw. der Reduktion der Miktionsfrequenz < 8 Miktionen / 24 h gegenüber Baseline dargestellt und ein Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert.

Validierung

Gemäß der CHMP-Guideline der EMA zur Behandlung von Harninkontinenz ist beschrieben, wie die Wirksamkeit eines Arzneimittels u.a. zur Behandlung der überaktiven Blase erhoben werden soll. Die Verwendung von Patiententagebüchern (min. drei Tage vor jeder Visite) zur Dokumentation der klinisch relevanten Endpunkte Dranginkontinenz-Episoden, Episoden imperativen Harndrangs, Miktionsfrequenz und Nykturiefrequenz und zur Auswertung der mittleren Veränderung / 24 h im Vergleich zu Baseline entsprechen den Vorgaben der CHMP-Guideline [20].

Darüber hinaus hat das IQWiG die Operationalisierung zur Erhebung dieser Endpunkte im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* als valide eingestuft [45]. Ergänzend wurde vom IQWiG ausgeführt, dass „für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen“ werden sollte, sofern keine akzeptierten Irrelevanzschwellen zur Beurteilung der Veränderung der Symptome der überaktiven Blase verfügbar sein [45]. Darüber hinaus sind Responderanalysen mit entsprechend validierten Responsekriterien zur Bewertung der klinischen Relevanz valide [45].

Als Responsekriterium für:

- Dranginkontinenz-Episoden,
- Episoden mit imperativem Harndrang sowie
- Nykturie-Episoden

gilt, dass das jeweilige Symptom bei der letzten Visite am Studienende nicht mehr auftritt. Dieses Responsekriterium wurde auch vom IQWiG als valide eingestuft [45].

Dennoch ist eine Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden um $\geq 50\%$ bzw. der Episoden mit imperativem Harndrang um $\geq 75\%$ zweifelsohne für den Patienten spürbar und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen [1].

Da eine erhöhte Miktionsfrequenz als ≥ 8 Miktionen / 24 h definiert ist, entspricht eine Reduktion der Miktionsfrequenz auf < 8 Miktionen / 24 h einer relevanten Reduktion der Symptomlast [47-49]. Bei gesunden Erwachsenen liegt die mediane Miktionsfrequenz bei 6 – 8 Miktionen / 24 h [50]. Somit ist eine Reduktion der Miktionsfrequenz auf < 8 Miktionen / 24 h als Responsekriterium valide. Die CHMP-Guideline der EMA bestätigt, dass die klinische Relevanz eines einzelnen objektiven Endpunktes mittels Responderanalysen bewertet werden sollte [20].

Morbidität: Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS)

Patientenrelevanz

Die EQ-5D-VAS bildet wesentliche Aspekte der Morbidität ab. Das Instrument ist ein anerkanntes und validiertes, allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV wird als patientenrelevant eingestuft [1]. Das IQWiG sowie der G-BA haben die Patientenrelevanz dieses Endpunktes im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* bestätigt [45, 46].

Operationalisierung

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein individuell angewandtes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustands. Die Erhebung des EQ-5D Fragebogens erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten 8 und 11 (nur Studie RVT-901-3004). Der EQ-5D Fragebogen besteht aus fünf Fragen (EQ-5D-5L, European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) zur Erfassung der Gesamtbewertung des Gesundheitszustands eines Patienten. Die fünf Fragen umfassen die fünf Dimensionen Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit, wobei die Antwortkategorien von der am wenigsten schweren bis zur schwersten Kategorie reichen [51] und werden deskriptiv als kategoriale Variablen zusammengefasst. Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet [52]. Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch die Patientin selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird, schließen der G-BA und das IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung mit ein [53-55], weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wurde die Ergebnisse dieses Bewertungsbogens darzustellen.

Die EQ-5D-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [56]. Die Werte der VAS können von 0 mm (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 mm (bester Gesundheitszustand) reichen und werden als kontinuierliche Variable zusammengefasst, wobei deskriptive Statistiken für die Gesamtpunktzahl, die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet werden. Zur Bewertung der klinischen Relevanz werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % der Skalenspannweite oder eine Verschlechterung um weniger als 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline dargestellt und ein Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert.

Validierung

Als validiertes Erhebungsinstrument wird die EQ-5D-VAS regelhaft zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in klinischen Studien eingesetzt [57-59]. Dieses etablierte Instrument zeichnet sich durch eine gute Reliabilität (z. B. Test-Retest-, Interrater-Reliabilität), interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität aus [52, 56, 60]. Auch das IQWiG und der G-BA bestätigten, dass die EQ-5D-VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind. Das Instrument wird durch den G-BA und das IQWiG im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet [45, 46]. Eine Veränderung der VAS von 6–8 % (Mittelwert ~7 %) wird indikationsübergreifend als Minimal Clinical Important Difference (MCID) betrachtet [61]. Diese MCID wurde im Rahmen anderer Nutzenbewertungsverfahren vom IQWiG nicht akzeptiert. Das IQWiG sieht für dieses Instrument eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite als adäquat angesehen an [62, 63].

Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)*Patientenrelevanz*

Der Fragebogen OAB-q LF Symptom Bother Score ist ein anerkanntes und validiertes, spezifisch einsetzbares Instrument zur Evaluierung der Symptomatik von Patienten, die am ÜAB-Syndrom leiden und erfasst somit den Gesundheitszustand. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts [1]. Das IQWiG sowie der G-BA haben die Patientenrelevanz dieses Endpunktes im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* bestätigt [45, 46].

Operationalisierung

Der OAB-q LF ist ein individuell angewandtes Instrument zur Bewertung der Symptomatik des ÜAB-Syndroms, der über einen Symptom Bother Score anhand von acht Items erfasst wird. Die Erhebung des OAB-q LF erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten 8 und 11. Der Symptom Bother Score erfasst das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patienten durch ein spezifisches Symptom über eine Skala von 1 bis 6 (von 1 = „das Symptom: beeinträchtigt mich nicht“ bis zu 6 = „das Symptom beeinträchtigt mich sehr stark“) [64]. Zur Umwandlung der Rohwerte jedes Items in einen einheitlichen Gesamtscore von 0 bis 100 wird der folgende Algorithmus verwendet: $SCORE = (tats\ddot{a}chlicher\ Score - niedrigst\ m\ddot{o}glich) / Spanne = (tats\ddot{a}chlicher\ Score - 8) / 40 \times 100$.

Höhere Werte gehen mit einer stärkeren Beeinträchtigung des Patienten einher. Der Symptom Bother Score wird als kontinuierliche Variable zusammengefasst. Für die kontinuierlichen Daten wird die SMD in Form von Hedges' g im Dossier präsentiert. 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 erforderlich werden [21]. Demnach ist ein rasches Ansprechen und eine kontinuierliche Verbesserung der Wahrnehmung der Symptome für die Therapieadhärenz von großer Bedeutung. Um dies angemessen abzubilden, wird eine Analyse über die Zeit des patientenberichteten Endpunkts Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score [mittels OAB-q LF]) präsentiert. Zur Bewertung der klinischen Relevanz werden für die kontinuierlichen Daten die SMD in Form von Hedges' g präsentiert. Ergänzend werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Verbesserung des Symptom Bother Scores mit einer Veränderung im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten bzw. -15 % und weniger und mit einer Betrachtung der Verschlechterung des Symptom Bother Scores mit Veränderungen von 15 Punkten bzw. 15 % und mehr als Verschlechterung dargestellt und ein Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert.

Validierung

Der Symptom Bother Score wurde nach den anerkannten psychometrischen Prinzipien entwickelt und speziell für die Population der Patienten mit überaktiver Blase validiert [64]. Er erwies sich als sensitiv für Symptomveränderungen [64, 65]. Als validiertes Erhebungsinstrument wird der Symptom Bother Score im Rahmen des OAB-q LF regelhaft zur

Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in klinischen Studien zu Störungen des unteren Harnwegtrakts eingesetzt [66]. Dieses etablierte Instrument zeichnet sich durch eine gute interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität aus [64, 65]. Anhand von zwei 12-wöchigen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, die überwiegend in den vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) durchgeführt wurden, wurden sowohl ankerbasiert als auch verteilungsbasiert MCID bestimmt. Im Ergebnis werden 10 Punkte für den Symptom Bother Score des OAB-q als minimale bedeutsame Veränderung empfohlen [67]. Eine Änderung des Symptom Bother Score um ≥ 15 Punkte entspricht vom IQWiG anerkannten Maß von ≥ 15 % Änderung der Skalenspannweite. Um den Anforderungen des IQWiG gerecht zu werden, wird auf Responderanalysen mit der MCID verzichtet und stattdessen die Änderung der Skalenspannweite um ≥ 15 % dargestellt. Das IQWiG hat die Validität des Symptom Bother Score zur Bewertung der Symptomatik für Patienten mit dem ÜAB-Syndrom im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* bestätigt und dieser wurde vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [45, 46].

Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) und Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)

Patientenrelevanz

Der PGIC und der PGIS wurden in der Studie RVT-901-3004 verwendet, um eine patientenberichtete Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes zu erhalten. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts [1]. Der globale Patienteneindruck der Veränderung bzw. der globale Patienteneindruck der Symptomschwere bilden den Gesundheitszustand des Patienten ab und sind daher als patientenrelevant in der Kategorie Morbidität zu erachten. Sowohl das IQWiG als auch der G-BA sahen in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren den PGIC und PGIS als geeignet an, um einen Zusatznutzen zu bewerten [68-73].

Operationalisierung

Der PGIC wird vom Patienten selbst auf einer 7-Punkte-Skala von „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“ berichtet und gibt unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome wieder. Der Patient schätzte die globale Veränderung des Gesundheitszustandes im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 7-Punkte-Skala ein:

- (1) Sehr stark verbessert
- (2) Stark verbessert
- (3) Leicht verbessert

- (4) Unverändert
- (5) Leicht verschlechtert
- (6) Stark verschlechtert
- (7) Sehr stark verschlechtert

Die 7-Punkte-Skala wurde bei der Baseline-Visite, zu den Visiten 4, 5 und 6 sowie bei den Visiten zu Woche 8 und 12 erhoben. Eine Analyse der Veränderung des PGIC im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline wird für den Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert. Zudem wird eine Responderanalyse zur Verbesserung (Kategorie 1 und 2, sowie Kategorie 1 – 3) sowie eine Responderanalyse zur Verschlechterung (Kategorie 5 – 7) des PGIC im Vergleich zu Baseline für den Vergleich der Behandlungsgruppen dargestellt.

Der PGIS wird vom Patienten selbst berichtet und gibt unmittelbar die Schwere der Symptome wieder, Für den PGIS beurteilt der Patient die Schwere seiner Symptome anhand einer 4-Punkte-Skala:

- (1) Keine Symptome
- (2) Milde Symptome
- (3) Moderate Symptome
- (4) Schwere Symptome

Die 4-Punkte-Skala wurde bei der Baseline-Visite, bei den Visiten zu Woche 4, 8 und 12 sowie bei den Visiten zu Woche 24 und 52 erhoben. Eine Analyse der Veränderung des PGIS im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline wird für den Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert. Zudem wird eine Responderanalyse mit dem Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung und ohne Verschlechterung durchgeführt. Dabei werden Veränderungen des PGIS von -1 als Verbesserung gewertet und Veränderungen von mindestens 1 als Verschlechterung gewertet.

Validierung

Als validierte Erhebungsinstrumente werden die 7-Punkte-Skala des PGIC und die 4-Punkte-Skala des PGIS regelhaft zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in klinischen Studien zu Störungen des unteren Harnwegtrakts eingesetzt [74, 75] [76, 77]. In verschiedenen Indikationen wurden der PGIC und der PGIS vom IQWiG als valide angesehen und vom G-BA in den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [68-73]. Darüber hinaus wurde im *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III))* die Responsekriterien „jegliche Verbesserung“ und „ohne Verschlechterung“ vom IQWiG sowohl für den PGIC als auch für den PGIS als valide eingestuft [69].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)

Patientenrelevanz

Patienten mit dem ÜAB-Syndrom leiden an Symptomen, die teils schwerwiegende Effekte auf das Leben der Betroffenen haben. Zu diesen Aspekten zählen beispielsweise das psychologische Wohlbefinden, soziale Interaktionen und Aktivitäten, sowie sexuelle und zwischenmenschliche Beziehungen. Dadurch kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Symptome des ÜAB-Syndroms beeinträchtigt sein [4, 6, 7]. Der Fragebogen OAB-q LF ist ein anerkanntes und validiertes, spezifisch einsetzbares Instrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, die am ÜAB-Syndrom leiden [64]. Der Fragebogen OAB-q LF erfasst auch die Morbidität anhand des Symptom Bother Score (siehe oben) von Patienten, die am ÜAB-Syndrom leiden [64]. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts [1]. Das IQWiG und der G-BA haben die Patientenrelevanz dieses Endpunktes im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* bestätigt [9, 46].

Operationalisierung

Der OAB-q LF ist ein individuell angewandtes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [64]. Die Erhebung des OAB-q LF erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten zu Woche 8 und 11. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im OAB-q LF über die vier Domänen Krankheitsbewältigung (8 Items), Betroffenheit (7 Items), Schlaf (5 Items) und soziale Einschränkung (5 Items) sowie einen daraus abgeleiteten Gesamtscore (Total Health-Related Quality of Life, HRQoL) abgebildet. Zur Umwandlung der Rohwerte jedes Items innerhalb jeder Domäne in einen einheitlichen Gesamtscore von 0 bis 100 wird der folgende Algorithmus verwendet: $Score = (\text{höchstmöglicher} - \text{tatsächlicher score}) / \text{Range} \times 100$. Höhere Werte gehen mit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Der Gesamtscore sowie die Scores der Subdomänen werden als kontinuierliche Variable zusammengefasst, wobei deskriptive Statistiken und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt werden. Zur Bewertung der klinischen Relevanz werden für die kontinuierlichen Daten die SMD in Form von Hedges' g präsentiert. Darüber hinaus werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Verbesserung des Gesamtscores mit einer Veränderung im Vergleich zu Baseline von 15 Punkten bzw. 15 % und mehr und mit einer Betrachtung der Verschlechterung des Gesamtscores mit Veränderungen von 15 Punkten bzw. 15 % und weniger als Verschlechterung dargestellt und ein Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert.

Validierung

Der OAB-q LF wurde nach den anerkannten psychometrischen Prinzipien entwickelt und speziell für die überaktive Blase validiert [64]. Er erwies sich als sensitiv für Symptomveränderungen [64, 65]. Als validiertes Erhebungsinstrument wird der OAB-q LF regelhaft zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in klinischen Studien zu Störungen des

unteren Harnwegtrakts eingesetzt [66]. Anhand von zwei 12-wöchigen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, die überwiegend in Vereinigte Staaten von Amerika (USA, United States of America) durchgeführt wurden, wurden sowohl ankerbasiert als auch verteilungsbasiert MCID bestimmt. Im Ergebnis werden 10 Punkte für den Gesamtscore des OAB-q als minimale bedeutsame Veränderung empfohlen [67]. Eine Änderung des Gesamtscores um 15 Punkte entspricht dem vom IQWiG anerkannten Maß von 15 % Änderung der Skalenspannweite. Um den Anforderungen des IQWiG gerecht zu werden, wird auf Responderanalysen mit der MCID verzichtet und stattdessen die Änderung der Skalenspannweite um $\geq 15\%$ dargestellt. Das IQWiG hat die Validität des OAB-q LF zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten mit dem ÜAB-Syndrom im Nutzenbewertungsverfahren von *Mirabegron zur Symptomatischen Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen* bestätigt und dieser wurde vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt [45, 46].

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität [1]. Somit stellen UE patientenrelevante Endpunkte dar.

Operationalisierung

Alle gemeldeten UE wurden nach SOK und PT unter Verwendung der Version 20.1 von Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifiziert.

Ein TEAE war definiert als ein UE, das während oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats auftrat oder sich verschlimmerte. Wenn ein UE ein unvollständiges Anfangsdatum hatte und es anhand des unvollständigen Datums (oder des Abbruchdatums) unklar war, ob das UE vor oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats begonnen hat, wurde das UE als behandlungsbezogen eingestuft. Alle UE wurden erhoben. Die Erhebung enthielt den Tag des Beginns und das Ende des UE, ein Kennzeichen für den Beginn der Behandlung und begrenzte demografische Informationen über den Patienten (Alter, Geschlecht und Ethnie). Vor der Behandlung aufgetretene UE und AECI wurden gesondert aufgeführt. Ein schweres UE war nicht gleichbedeutend mit einem SUE (Definition siehe Tabelle 4-65). Ein UE, das zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führte, wurde als solches betrachtet, wenn die mit der Studienmedikation ergriffene Maßnahme auf dem elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic Case Report Form) als "Absetzen der Studienmedikation" vermerkt wurde. Ein UE galt als tödlich, wenn der Ausgang auf dem CRF als "Patient verstorben" vermerkt war.

Ein UE galt als behandlungsbezogen, wenn die Plausibilitätsbeziehung zur Studienmedikation auf dem eCRF mit "ja" vermerkt war. Fehlten die Angaben zur Plausibilitätsbeziehung zur

Studienmedikation, galt das UE als behandlungsbedingt. Wenn das Datum des Beginns des UE mit dem Datum der ersten Prüfpräparat-Dosis übereinstimmte und die plausible Beziehung zur Studienmedikation auf dem eCRF als "Vor der Studienmedikation" gekennzeichnet war, wurde das UE nicht als behandlungsbedingt angesehen.

Die Zusammenfassungen der TEAE (Gesamtraten, TEAE mit Inzidenz $\geq 10\%$, schwere und schwerwiegende TEAE mit Inzidenz $\geq 5\%$, TEAE mit Inzidenz $\geq 1\%$ und ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm, Therapieabbruch aufgrund von TEAE, AECI) werden nach Behandlungsgruppe sowie getrennt nach SOK und PT dargestellt und ein Vergleich der Ereignisraten unter Vibegron vs. Tolterodin präsentiert. Für die Zusammenfassung der TEAE nach maximalem Schweregrad wurde für jeden Patienten der höchste Schweregrad, der nach PT, SOK und insgesamt erfasst wurde, verwendet. Fehlte der Schweregrad, wurde der schlimmste Fall (schwer) angenommen. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyse-Set, die in jedem der Zeiträume einen Besuch hatten.

Folgende Ereignisse AECI wurden ausgewählt, um das Verträglichkeitsprofil von Vibegron abbilden zu können

- Potenzielle schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events; diese Ereignisse wurden von einem unabhängigen externen Sachverständigenausschuss für klinische Entscheidungen [CAC, Clinical Adjudication Committee] beurteilt)
- Bluthochdruck
- UE, die mit orthostatischer Hypotonie vereinbar sind, bestätigt durch orthostatische Vitalzeichen
- UE, die auf eine Blasenentzündung oder Harnwegsinfektion hindeuten
- Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST)- oder Alanin-Aminotransferase (ALT)-Laborwerte, die es erforderlich machen, das Studienmedikament vorübergehend nicht zu verabreichen oder dauerhaft abgesetzt werden muss.

Validierung

UE wurde in der Studie RVT-901-3004 nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet und sind damit als validiert zu bewerten.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die durchgeführten statistischen Analysen entsprachen, wenn nicht anders angegeben, der Beschreibung im SAP zur Studie RVT-901-3004 (vom 12. April 2019) und erfolgten mit SAS-Version 9.4. Alle statistischen Analysen wurden auf Basis der Studie RVT-901-3004

zugrundeliegenden Analysepopulationen mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer mit Vibegron oder Tolterodin durchgeführt. Die Studie RVT-901-3004 ist eine Extensionsstudie der 12-wöchigen Studie RVT-901-3003. Während der 40-wöchigen Behandlungsphase der Studie RVT-901-3004, die zu Woche 12 (Visite 6) begann, fanden weitere Visiten zu Woche 16 (Visite 7), Woche 24 (Visite 8), Woche 36 (Visite 9), Woche 44 (Visite 10) und Woche 52 (Visite 11) statt. Die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in die Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarme randomisiert wurden, verblieben auf der jeweiligen Behandlung, sodass sich eine gesamte Behandlungsdauer von 12 Wochen plus 40 Wochen, somit insgesamt 52 Wochen ergab. Die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden, wurden zu Beginn der Studie RVT-901-3004 auf die beiden Behandlungsarme Vibegron und Tolterodin stratifiziert randomisiert, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.

Die in diesem Nutzendossier dargestellten Ergebnisse werden grundsätzlich durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Für alle Endpunkte der Domänen Morbidität und Lebensqualität wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Geschlecht und ÜAB-Typ, bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn, in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Die statistischen Analysen zu den Endpunkten der Morbidität basieren auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population. Für die Verträglichkeitsendpunkte wurde dieselbe Methodik verwendet. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte basieren auf der SAF-Ext 52 Wochen-Population – aufgrund von geringen Ereignisraten wurde auf die Stratifizierung bei der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte verzichtet.

Analyse metrischer Daten

Metrische Daten wurden mit einem gemischten Modell (MMRM, Mixed Model Repeated Measures) analysiert. Das Modell umfasste die Kovariaten Geschlecht und ÜAB-Typ (nass, trocken). Für die Analyse wurden alle Patienten, die einen Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zu Woche 52 und alle Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs betrachtet. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte sowie für Patientenberichtete Ergebnisse (PRO, patient reported outcome) wurde der Mittelwert über die Zeit geschätzt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts der Patientenberichtete Ergebnisse (PRO, Patient-reported Outcome) wurde die durchschnittliche Veränderung bis Woche 52 zwischen dem Vibegron-Behandlungsarm vs. dem Tolterodin-Behandlungsarm mit der zugehörigen SD, sowie dem zugehörigen SE dargestellt. Hedges' g wurde mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Dieses dient zusammen mit seinem 95 %-KI als standardisiertes Maß für den Behandlungseffekt für die PRO. P-Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 wurden basierend auf dem Typ 3 F-Test für den festen Effekt Behandlungsgruppe ermittelt.

Zusätzlich wurde zur Quantifizierung des Behandlungseffekts der Morbiditätsendpunkte Symptome des ÜAB-Syndroms sowie Gesamtinkontinenz die Differenz der Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline zwischen dem Vibegron-Behandlungsarm vs. dem Tolterodin-Behandlungsarm mit der zugehörigen SD sowie dem zugehörigen Standardfehler (SE, Standard Error) dargestellt. Hedges' g wurde mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Dieses dient zusammen mit seinem 95 %-KI als standardisiertes Maß für den Behandlungseffekt für die Morbiditätsendpunkte Symptome des ÜAB-Syndroms sowie Gesamtinkontinenz. P-Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 wurden basierend auf dem Typ 3 F-Test für den festen Effekt Behandlungsgruppe ermittelt.

Die Analyse der Endpunkte Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS), Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) und des OAB-q LF erfolgten post-hoc mittels Hedges' g und mittels Responderanalysen entsprechend dem IQWiG Methodenpapier 7.0 mit einem Responsekriterium von ≥ 15 % der Skalenspannweite [78].

Analyse binärer Daten

Zum Vergleich binärer Daten wurden die relativen Effektmaße RR, Odds Ratio (OR) und Risiko-Differenz (RD) mit zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. Es erfolgte, wenn nicht anders angegeben, eine Adjustierung nach dem bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Geschlecht und ÜAB-Typ.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Alle Verträglichkeitsdaten wurden basierend auf die SAF-Ext 52 Wochen-Population zusammengefasst. Die Analyse der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Endpunkte zum Vergleich der Behandlungsarme erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit dem relativen Effektmaß RR, OR und RD (siehe auch Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach dem bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Geschlecht und ÜAB-Typ erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Die Berechnung der Effektschätzer in den Subgruppenkategorien und Interaktionstests wurden in SAS-Version 9.4 durchgeführt und die p-Wert wurden nach Typ 3 F-Tests für die Interaktionseffekt zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nachfolgend werden die Sensitivitätsanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie RVT-901-3004 beschrieben. Die jeweilige Operationalisierung ist in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Für die Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführt.

Sensitivitätsanalysen wurden für metrische Daten der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte

- Gesamtinkontinenz
- Symptome des ÜAB-Syndroms
 - Veränderung Dranginkontinenz-Episoden
 - Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang
 - Veränderung der Miktionsfrequenz

- Veränderung der Nykturiefrequenz
- Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS
- Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)

unter Verwendung eines MMRM-Modells durchgeführt. Das Modell umfasste die Kovariaten Geschlecht und ÜAB-Typ. Für die Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die einen Baseline-Wert und eine Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zu Woche 52 hatten. Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 52 keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzmatrix aus. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte sowie für PRO wurde der Mittelwert über die Zeit geschätzt. Zusätzlich wurde zur Quantifizierung des Behandlungseffekts die mittlere Differenz der Veränderung zu Baseline zwischen dem Vibegron-Behandlungsarm vs. dem Tolterodin-Behandlungsarm mit der zugehörigen SD sowie dem zugehörigen SE dargestellt. Hedges' g wurde mithilfe von Mittelwert und SD berechnet. Dieses dient zusammen mit seinem 95 %-KI als standardisiertes Maß für den Behandlungseffekt. P-Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 wurden basierend auf dem Typ 3 F-Test für den festen Effekt Behandlungsgruppe ermittelt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für sämtliche primäre Analysen der patientenrelevanten Endpunkte, sofern dies statistisch möglich war, wurden Subgruppenanalysen berechnet und entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargestellt. Die primären Analysen beziehen sich auf die FAS-Ext 52 Wochen-Population für die Wirksamkeitsendpunkte bzw. auf die SAF-Ext 52 Wochen-Population für die Verträglichkeitsendpunkte. Zur Verträglichkeit wurden Subgruppenanalysen für alle UE, UE nach Schweregrad, SUE sowie AECI durchgeführt.

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin zu erhalten, wurden im vorliegenden Nutzendossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Entsprechend der Modulvorlage wurden alle Subgruppen gemäß des SAP, als auch gemäß dieser Modulvorlage beschriebenen Kategorien (Geschlecht, Altersgruppe, Land / Region, Krankheitsschwere), wenn nicht bereits per SAP präspezifiziert, berücksichtigt. Da für die Studie RVT-901-3004 keine Subgruppen präspezifiziert wurden, wurden die Subgruppen gemäß des SAP der Studie RVT-901-3003 berücksichtigt.

Folgende Subgruppen ergeben sich für die Studie RVT-901-3004:

- Alterskategorie 1 (< 40, ≥ 40 bis < 55, ≥ 55 bis < 65, ≥ 65 bis < 75, ≥ 75 Jahre)
- Alterskategorie 2 (< 65, ≥ 65 Jahre)

- Alterskategorie 3 (< 65, ≥ 65 bis < 85, ≥ 85 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch, andere)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Benigne Prostatahyperplasie ([BPH], ja, nein), nur männliche Patienten
- Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten (ja, nein)
- Vorherige Einnahme von Beta-3 Agonisten in den letzten 12 Monaten (ja, nein)
- ÜAB-Typ (nass, trocken).

Im Folgenden werden die Rationale der Auswahl zu den Subgruppen und den Trennpunkten erläutert.

Alterskategorie

Als Trennpunkte für die Alterskategorien wurden gemäß dem SAP der Studie RVT-901-3003 das Alter mit < 40, ≥ 40 bis < 55, ≥ 55 bis < 65, ≥ 65 bis < 75 und ≥ 75 Jahre (Alterskategorie 1), < 65, ≥ 65 Jahre (Alterskategorie 2) bzw. < 65, ≥ 65 bis < 85, ≥ 85 Jahre (Alterskategorie 3) gewählt. Obwohl die Risikofaktoren des Syndroms der überaktiven Blase noch immer erforscht werden, zeigt die Literatur übereinstimmend, dass die überaktive Blase in höherem Alter häufiger auftritt [2, 6, 49]. Daten zur Prävalenz haben gezeigt, dass das Syndrom der überaktiven Blase nicht nur bei Erwachsenen mittleren Alters häufig vorkommt, sondern die Prävalenz mit dem Alter zunimmt [15, 16]. In der Studie RVT-901-3004 wurde untersucht, ob das Alter einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Krankheitsschwere bzw. – stadium

Bezüglich der Krankheitsschwere oder des Krankheitsstadiums existiert bei der ÜAB keine anerkannte Klassifikation. Durch die Gesamtheit der Symptome, die zur ÜAB zählen, kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit mehreren und häufigeren Symptomen generell als schwerer betroffen eingestuft werden können. Schwellenwerte zur Häufigkeit der Symptome für eine anerkannte Stadien-Einteilung liegen nicht vor. Bezüglich der Veränderung der Symptomatik des Syndroms der überaktiven Blase werden unterschiedliche Häufigkeiten bei Studienbeginn, durch die statistischen Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten zur Symptommhäufigkeit, berücksichtigt, indem auf die jeweiligen Baseline-Werte adjustiert wurde. Darüber hinaus erfolgt durch die Subgruppe ÜAB-Typ eine Differenzierung bezüglich der Symptomlast des Syndroms der überaktiven Blase.

Zentrums- und Ländereffekte

Da die Studie RVT-901-3004 an 109 Zentren in den USA durchgeführt wurde, ist eine Berücksichtigung der Zentren und Länder als Effektmodifikatoren in dieser Studie nicht sinnvoll.

Geographische Region

Die Studie RVT-901-3004 wurde ausschließlich an Zentren in den USA durchgeführt. Somit entfällt eine Subgruppenanalyse nach geographischer Region für die Studie RVT-901-3004.

Ethnie

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist die Ethnie bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können [79, 80]. Auch unterscheiden sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Ernährung oder auch auf Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten. Die Subgruppe Ethnie wird als Teil der Demografie in der Studie RVT-901-3004 untersucht.

Geschlecht

Differenziert wurde nach den Merkmalen weiblich und männlich. In der Studie RVT-901-3004 wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

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 [13, 14]. Die Dranginkontinenz, welches ein Symptom des ÜAB-Syndroms darstellt, ist bei Frauen häufiger ausgeprägt als bei Männern [8, 81, 82]. 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 [82]. 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 [83, 84]. Östrogen und Progesteron können sich auf die Blasenkontraktion sowie die Miktionsfrequenz auswirken [84]. 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 [85].

Bei Männern wiederum wird Dranginkontinenz mit BPH und Blasenauslassobstruktion (BOO) assoziiert [86]. Weiterhin wird vermutet, dass die Prostata bei Männern eine zusätzliche urethrale Unterstützung bietet, sodass eine Inkontinenz seltener auftritt als bei Frauen. Eine Belastungsincontinenz ist bei neurologisch gesunden Männern sehr ungewöhnlich und tritt fast ausschließlich nach Operationen im unteren Harntrakt auf.

Darüber hinaus ist der altersbedingte Anstieg der Prävalenz des ÜAB-Syndroms ohne Dranginkontinenz bei Männern stärker als bei Frauen [82].

BPH (mit, ohne), nur männliche Patienten

Als Trennpunkte wurde das Vorhandensein einer BPH bei männlichen Patienten gewählt. In der Vergangenheit wurden sowohl die irritativen als auch die obstruktiven Symptome, die bei Männern beobachtet wurden, der BPH zugeschrieben; mittlerweile ist jedoch anerkannt, dass die irritativen Symptome auf eine überaktive Blase zurückzuführen sind [87, 88]. Es wurde untersucht, ob die eine BPH einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Vorherige Einnahme von urologischen Spasmolytika

Die betrachteten urologischen Spasmolytika umfassen gemäß dem SAP zu der Studie RVT-901-3004 Anticholinergika und Beta-3 Agonisten, die in den Leitlinien als medikamentöse Therapien empfohlen werden [13-16, 19]. Als Trennpunkte wurde die vorherige Einnahme jeweils mit Ja oder Nein gewählt. Der potenzielle Einfluss der urologischen Spasmolytika auf den Behandlungseffekt wurde untersucht.

ÜAB-Typ

Als Trennpunkte wurde der ÜAB-Typ nass und trocken gewählt. Die Symptomatik der überaktiven Blase umfasst den imperativen Harndrang mit und ohne Dranginkontinenz [2]. Es wurde untersucht, ob das Symptom Dranginkontinenz einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RVT-901-3003	ja	ja ^a	abgeschlossen	1 – 5-wöchige Screening-Phase, 2-wöchige Placebo-Run-In-Phase 12-wöchige Behandlungsphase, 4-wöchige Nachbeobachtungsphase ^b	1. Vibegron 75 mg/Tag, 2. Tolterodin ER 4 mg/Tag, 3. Placebo
RVT-901-3004 (Extensionsstudie von RVT-901-3003)	ja	ja ^a	abgeschlossen	40-wöchige Behandlungsphase ^c , 4-wöchige Nachbeobachtungsphase	1. Vibegron 75 mg/Tag a. 52 Wochen ^d Behandlungsdauer b. 40 Wochen ^d Behandlungsdauer 2. Tolterodin 4 mg/Tag a. 52 Wochen ^d Behandlungsdauer b. 40 Wochen ^e Behandlungsdauer
a: Mit der Lizenzübernahme von Obgemsa [®] durch Pierre Fabre GmbH sind alle Rechte an Pierre Fabre GmbH übergegangen. Die Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 wurden vor der Lizenzübernahme					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>durch Pierre Fabre GmbH von Urovant Sciences GmbH gesponsort. b: Die 4-wöchige Nacheobachtungsphase traf nur für Patienten zu, die nicht in die Studie RVT-901-3004 übergegangen sind. c: Die Screening- und Placebo-Run-In-Phase wurde bereits in der Studie RVT-901-3003 durchgeführt. d: Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert wurden, verblieben auf der jeweiligen Behandlung, sodass sich eine gesamte Behandlungsdauer von $12 + 40 = 52$ Wochen ergab. e: Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden, wurden zu Beginn der Studie RVT-901-3004 auf die beiden Behandlungsarme Vibegron und Tolterodin stratifiziert randomisiert. Daraus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer mit Vibegron oder Tolterodin von 40 Wochen. Auf die Darstellung der 40 Wochen-Population wird in diesem Nutzendossier verzichtet. Eine entsprechende Erläuterung ist in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p>					

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

Der Stand der Tabelle 4-4 ist der 05.02.2025.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RVT-901-3003	A7: Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

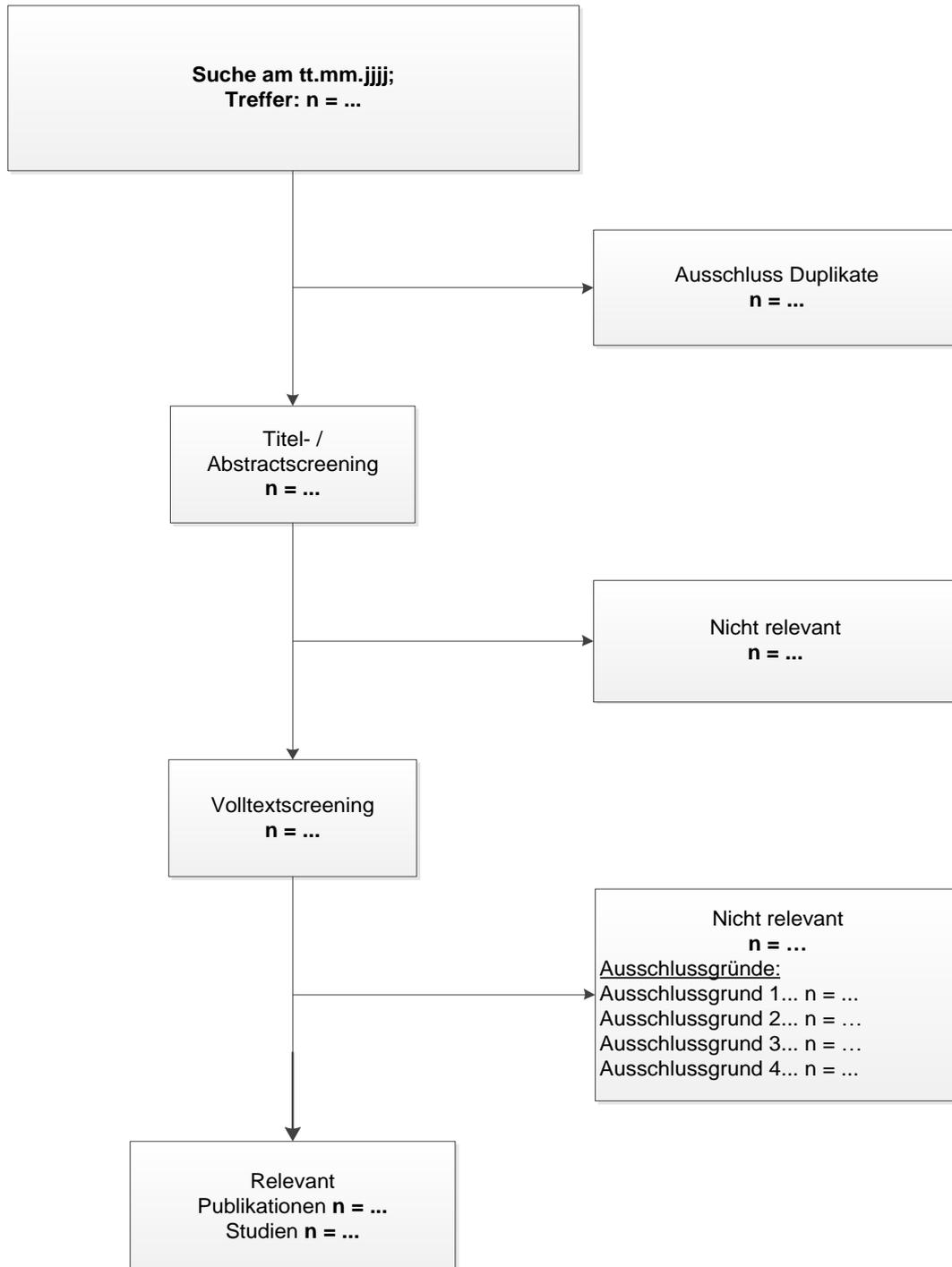


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

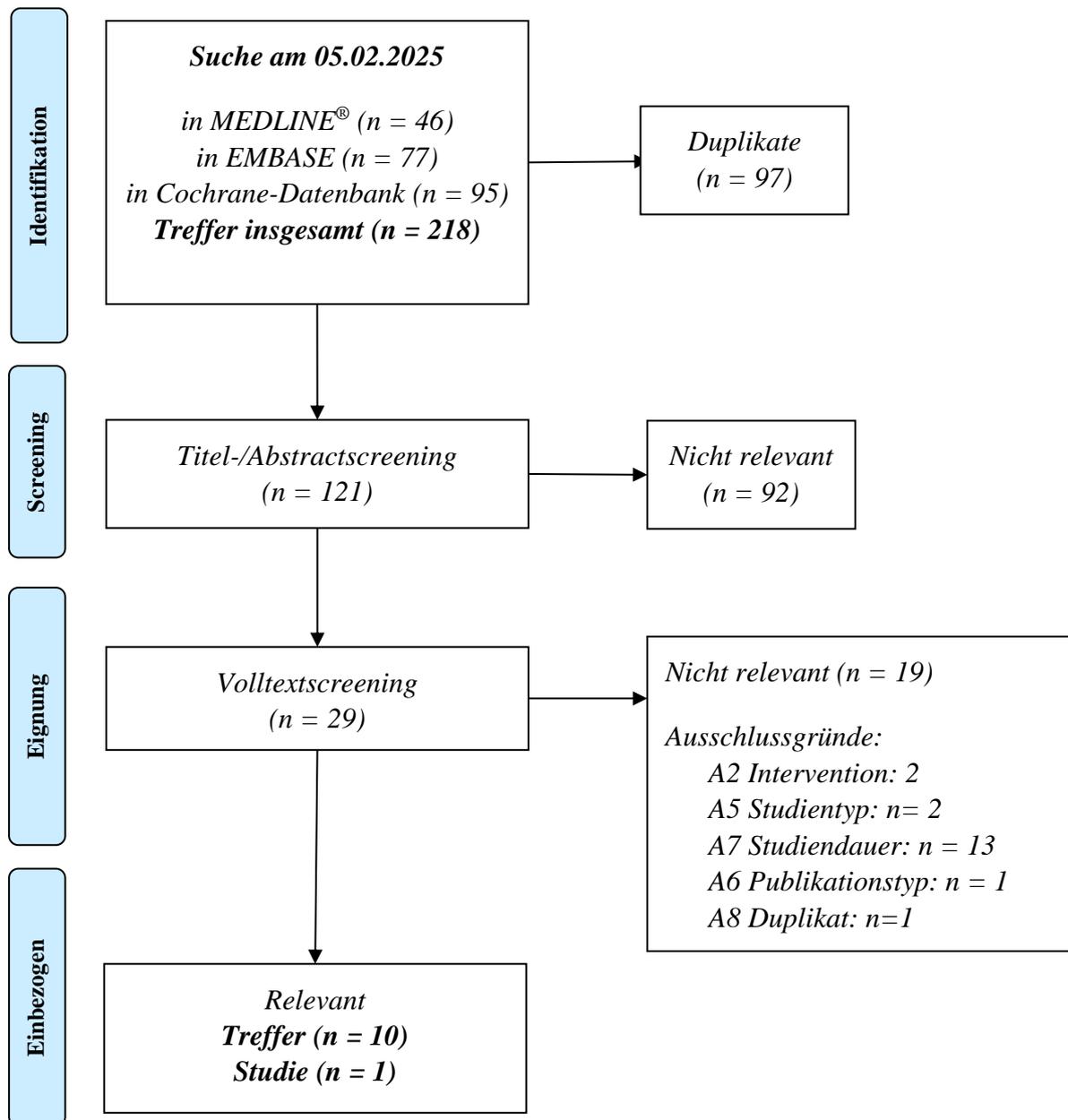


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Bibliografische Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 05.02.2025 in MEDLINE®, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Suche in MEDLINE® und EMBASE wurde der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 angewandt [40]. Zur Suche in der Cochrane-Datenbank wurde der Trials Filter verwendet. Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich des Zeitraums. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 218 Zitationen (46 in MEDLINE®, 77 in EMBASE

und 95 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 97 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Kriterien ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 92). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 29), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. 10 Treffer wurden als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um 8 Publikationen [41, 89-97] und 2 Registereinträge [89, 90]. Alle identifizierten Treffer beziehen sich auf die in Tabelle 4-4 gelistete Studie RVT-901-3004. Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4-2 dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RVT-901-3004	Clinicaltrials.gov NCT03583372 [98] EU CTR 2017-003294-33 [99] WHO ICTRP EU-CTR 2017-003294-33-LV [100]	ja	ja [34, 41, 89-91, 93-97]	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-6 ist der 05.02.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es konnten keine Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gefunden werden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-7 ist der 05.02.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Aktiv-kontrolliert mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
RVT-901-3004	ja	ja ^e	nein	ja [23]	ja [98-100]	ja [41, 89-97]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Mit der Lizenzübernahme von Obgemsa® durch Pierre Fabre GmbH sind alle Rechte an Pierre Fabre GmbH übergegangen. Die Studie RVT-901-3004 wurde vor der Lizenzübernahme durch Pierre Fabre GmbH von Urovant Sciences GmbH gesponsort.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RVT-901-3004	Multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Parallelgruppen Phase 3-Extensionsstudie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit dem Syndrom der ÜAB	52-Wochen Vibegron (N = 182) 52-Wochen Tolterodin (N = 141) 40-Wochen ^a Vibegron (N = 91) 40-Wochen ^a Tolterodin (N = 92)	Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert worden sind, verblieben in den jeweiligen Behandlungsarmen. Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placebo-Behandlungsarm randomisiert worden sind, wurden in den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. 40 Wochen Behandlungsdauer 4 Wochen Nachbeobachtung nach der letzten Dosis	USA (109 Zentren) Juni 2018 bis Juli 2019	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtinkontinenz-Episoden • Miktionsfrequenz • Dranginkontinenz-Episoden • Durchschnittliche Veränderung der Miktionsfrequenz, Dranginkontinenz-Episoden, Episoden mit imperativem Harndrang, Nykturiefrequenz, Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zur Baseline) • Durchschnittliche Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden • Veränderung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS • Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score OAB-q LF) • Veränderung des globalen Patienteneindrucks der Veränderung und der Symptomschwere • Lebensqualität (mittels OAB-q LF)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; N = Anzahl Patienten in der Population; OAB-q LF = Overactive Bladder Questionnaire long form; ÜAB = Überaktive Blase; USA = United States of America.</p> <p>a: Auf die Darstellung der 40 Wochen-Population wird in diesem Nutzendossier verzichtet. Eine entsprechende Erläuterung ist in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p> <p>Quelle: [23]</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vibegron	Tolterodin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
RVT-901-3004	Vibegron 75 mg einmal täglich, orale Einnahme, Tablette + Placebo (passend zu Tolterodin) einmal täglich, orale Einnahme, Kapsel	Tolterodin Extended Release [ER] 4 mg einmal täglich, orale Einnahme, Kapsel + Placebo (passend zu Vibegron) einmal täglich, orale Einnahme, Tablette	Einschlusskriterium: Patienten hatten die Teilnahme an der Studie RVT-901-3003 abgeschlossen und somit bereits eine Screening- (1–5 Wochen, ggf. mit 28-tägigem Wash-Out) und eine Placebo-Run-In-Phase (2 Wochen) und 12 Wochen Behandlung mit Vibegron 75 mg, Tolterodin 4 mg oder Placebo (abhängig von Randomisierung) erhalten.
Quelle: [23]			

Tabelle 4-11: Exposition mit der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RVT-901-3004 (basierend auf den SAF-Ext-Populationen)

RVT-901-3004	Vibegron 52 Wochen (N = 181)	Tolterodin 52 Wochen (N = 141)
Behandlungsdauer [Tage]		
n	181	141
Mittelwert (SD)	342,1 (65,90)	340,3 (68,58)
Median	364,0	364,0
Q1; Q3	363; 365	363; 366
Min. - Max.	91 - 386	85 - 377
Beobachtungsdauer ^a [Tage]		
N	181	141
Mittelwert (SD)	372,1 (65,85)	371,6 (69,58)
Median	393,0	393,0
Q1; Q3	392; 395	392; 395
Min. - Max.	95; 428	98; 440
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation ^b , n (%)		
Aufgrund von UE	3 (1,6)	4 (2,8)
Lost to Follow-up	6 (3,3)	2 (1,4)
Entzug der Einverständniserklärung	11 (6,0)	8 (5,7)

RVT-901-3004	Vibegron 52 Wochen (N = 181)	Tolterodin 52 Wochen (N = 141)
Relevante Protokoll- verletzungen ^c , n (%)	27 (15,3)	21 (15,4)
Numerische Compliance für Tabletten		
N	181	141
Mittelwert (SD)	99,5 (16,87)	97,4 (8,84)
Median	99,3	99,3
Q1; Q3	98; 100	97; 100
Min.; Max.	48; 297	8; 111
Numerische Compliance für Kapseln		
n	181	141
Mittelwert (SD)	99,5 (16,94)	97,5 (8,87)
Median	99,3	99,6
Q1; Q3	98; 100	98; 100
Min.; Max.	43; 297	8; 111
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; Max. = Maximum; Min. = Minimum; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SD = Standardabweichung; UE = unerwünschtes Ereignis; Q1 = 1. Quartil; Q3 = 3. Quartil.</p> <p>a: Zeit vom Startdatum (Datum, das zur Berechnung des Visitenfensters verwendet wird) bis zum Ende der Studie. b: Angaben basieren auf randomisiertes Set. c: Angaben basieren auf der FAS-Ext-Population.</p> <p>Quelle: [23, 101]</p>		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RVT-901-3004 (basierend auf der FAS-Ext-Population)

RVT-901-3004 Charakteristika	Vibegron 52 Wochen (N = 176)	Tolterodin 52 Wochen (N = 136)
Demographische Charakteristika		
Geographische Region, n (%)		
USA	176 (100)	136 (100)
Alter ^a [Jahre]		
n	176	136
Mittelwert (SD)	61,8 (12,40)	60,9 (12,65)
Median	65,0	64,0
Q1; Q3	54; 70	54; 70
Min.; Max.	22; 93	21; 86
Alterskategorie 1 [Jahre], n (%)		
< 40	11 (6,3)	10 (7,4)
≥ 40 bis < 55	34 (19,3)	26 (19,1)
≥ 55 bis < 65	42 (23,9)	38 (27,9)
≥ 65 bis < 75	68 (38,6)	46 (33,8)
≥ 75	21 (11,9)	16 (11,8)
Alterskategorie 2 [Jahre], n (%)		
< 65	87 (49,4)	74 (54,4)
≥ 65	89 (50,6)	62 (45,6)
Alterskategorie 3 [Jahre], n (%)		
≥ 18 bis < 65	87 (49,4)	74 (54,4)
≥ 65 bis < 85	88 (50,0)	60 (44,1)
≥ 85	1 (0,6)	2 (1,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	39 (22,2)	29 (21,3)
Weiblich	137 (77,8)	107 (78,7)
Patient im gebärfähigen Alter (nur weiblich), n (%)	20 (14,6)	23 (21,5)
Ethnie, n (%)		
Ureinwohner Amerika oder Ureinwohner Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	16 (9,1)	11 (8,1)
Schwarz / afroamerikanisch	22 (12,5)	25 (18,4)
Ureinwohner Hawaii oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)

RVT-901-3004 Charakteristika	Vibegron 52 Wochen (N = 176)	Tolterodin 52 Wochen (N = 136)
Kaukasisch	137 (77,8)	66 (79,5)
Andere	1 (0,6)	2 (1,5)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Nicht-hispanisch oder - Latino	119 (67,6)	103 (75,7)
Hispanisch oder Latino	57 (32,4)	33 (24,3)
Größe ^b [cm]		
n	176	135
Mittelwert (SD)	164,0 (8,94)	164,1 (10,11)
Median	164,7	162,6
Q1; Q3	157; 168	157; 170
Min.; Max.	122; 191	142; 198
Gewicht ^b [kg]		
n	176	135
Mittelwert (SD)	82,1 (19,84)	83,8 (19,47)
Median	79,2	79,4
Q1; Q3	68; 95	70; 96
Min.; Max.	46; 159	47; 150
BMI ^b [kg/m ²]		
n	176	135
Mittelwert (SD)	30,5 (7,15)	31,0 (6,27)
Median	29,1	30,2
Q1; Q3	25; 35	27; 34
Min.; Max.	17; 55	19; 58
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Patient mit BPH (nur männlich), n (%)		
Ja	14 (35,9)	8 (27,6)
Diabetes Mellitus, n (%)		
Ja	38 (21,6)	25 (18,4)
Nein	138 (78,4)	111 (81,6)
Bluthochdruck zu Baseline ^c , n (%)		
Ja	11 (6,3)	15 (11,0)
Nein	165 (93,8)	121 (89,0)

RVT-901-3004 Charakteristika	Vibegron 52 Wochen (N = 176)	Tolterodin 52 Wochen (N = 136)
ÜAB-Typ ^d , n (%)		
Nass	143 (81,3)	106 (77,9)
Trocken	33 (18,8)	30 (22,1)
Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten, n (%)		
Ja	26 (14,8)	14 (10,3)
Nein	150 (85,2)	122 (89,7)
Vorherige Einnahme von Beta-3- Agonisten in den letzten 12 Monaten, n (%)		
Ja	9 (5,1)	10 (7,4)
Nein	167 (94,9)	126 (92,6)
Miktionen ^e		
n	176	136
Mittelwert (SD)	11,32 (3,415)	11,33 (3,218)
Median	10,43	10,43
Q1; Q3	9,06; 12,71	8,89; 12,43
Min.; Max.	4,3; 28,9	7,0; 21,9
Dranginkontinenz-Episoden ^e		
n	176	136
Mittelwert (SD)	2,62 (2,809)	2,39 (2,418)
Median	1,63	1,86
Q1; Q3	0,85; 3,57	1,00; 3,12
Min.; Max.	0,0; 16,1	0,0; 9,4
Episoden mit imperativem Harndrang ^e		
n	176	136
Mittelwert (SD)	8,0 (4,586)	8,03 (3,706)
Median	7,57	7,93
Q1; Q3	4,71; 10,29	5,14; 10,43
Min.; Max.	1,0; 28,9	1,7; 21,8
Gesamtinkontinenz-Episoden ^e		
n	176	136
Mittelwert (SD)	3,08 (3,192)	2,86 (2,602)
Median	1,86	2,17
Q1; Q3	1,00; 4,14	1,14; 3,99
Min.; Max.	0,0; 16,1	0,0; 11,9

RVT-901-3004 Charakteristika	Vibegron 52 Wochen (N = 176)	Tolterodin 52 Wochen (N = 136)
<p>BMI = Body-Mass-Index; BPH = Benigne Prostatahyperplasie; DBP = diastolischer Blutdruck; FAS-Ext = Full analysis set extension; Max. = Maximum; Min. = Minimum; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; SBP = systolischer Blutdruck; SD = Standardabweichung; ÜAB = Überaktive Blase; UE = unerwünschtes Ereignis; USA = United States of America; Q1 = 1. Quartil; Q3 = 3. Quartil.</p> <p>a: Angabe zu Studieneintritt. b: Angabe zum Screening. c: Bluthochdruck zu Baseline ist definiert als systolischer Blutdruck (SBP) ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck (DBP) ≥ 90 mmHg zu Baseline, unabhängig von der Anamnese. d: Vom Prüfarzt definierte ÜAB-Kategorisierung zu Baseline; entspricht der Randomisierung. e: Angabe im Patiententagebuch vor Gabe der doppelblinden Studienmedikation.</p> <p>Quelle: [23]</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studienbeschreibung

Im Folgenden wird die Studie RVT-901-3004 zusammenfassend, im Hinblick auf Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevante Endpunkte, statistische Methoden, Charakterisierung der Studienpopulation und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Design der Studien

Die Studie RVT-901-3004 ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, internationale, multizentrische Phase 3 Extensionsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vibegron bei erwachsenen Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase [23]. Die Studie RVT-901-3004 wurde an insgesamt 109 Studienzentren in den USA durchgeführt.

In der Studie RVT-901-3004 wurde Vibegron im Vergleich zu Tolterodin untersucht. In beiden Studienarmen wurden die Präparate entsprechend der Fachinformation dosiert [29, 33]. Die

Patienten erhielten entweder 75 mg Vibegron einmal täglich als Tablette oder 4 mg Tolterodin Extended Release [ER] einmal täglich als Kapsel sowie einmal täglich eine Placebo-Kapsel (passend zu Tolterodin 4 mg) bzw. einmal täglich eine Placebo-Tablette (passend zu Vibegron 75 mg), um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Patienten, die bereits in der Studie RVT-901-3003 auf den Vibegron- bzw. den Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden, verblieben im jeweiligen Behandlungsarm. Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 auf den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden, wurden unter Verwendung eines Interactive voice/web response system (IxRS) im Verhältnis 1:1 auf den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. Die Randomisierung war nach Geschlecht (männlich, weiblich) sowie nach ÜAB-Typ (nass, trocken) stratifiziert.

Gemäß der Einschlusskriterien für die Studie RVT-901-3004 mussten die eingeschlossenen Patienten die Teilnahme an der Studie RVT-901-3003 abgeschlossen haben und somit bereits eine Screening- (1 – 5 Wochen, ggf. mit 28-tägigem Wash-Out) und eine Placebo-Run-In-Phase (2 Wochen) durchlaufen haben. Patienten, die zuvor in die Studie RVT-901-3003 eingeschlossen wurden, mussten ≥ 18 Jahre alt sein und bereits mindestens drei Monate vor der Screening-Visite eine klinische Diagnose des ÜAB-Syndroms (definiert als imperativer Harndrang, mit und ohne Dranginkontinenz, in der Regel mit erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie) aufweisen. Für die Diagnose war keine urodynamische Auswertung erforderlich. Zusätzlich mussten die Patienten ≥ 80 % Compliance bei der Selbstverabreichung der doppelblinden Studienmedikation innerhalb der Studie RVT-901-3003 aufweisen und vor der Visite 6 (Woche 12) vier vollständige Tagebuch-Tage im Patiententagebuch dokumentiert haben, innerhalb von sieben Tagen vor der Visite.

Aus der Studie RVT-901-3003 wurden 506 Patienten in die Studie RVT-901-3004 eingeschlossen. Davon haben 505 Patienten mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation in der Studie RVT-901-3004 erhalten (Vibegron $n = 273$ [40 Wochen-Population $n = 92$; 52 Wochen-Population $n = 181$]; Tolterodin $n = 232$ [40 Wochen-Population $n = 92$; 52 Wochen-Population $n = 141$]) erhalten [23].

Studienziele und Endpunkte

Primäres Studienziel war die Bewertung der Verträglichkeit der symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms mit Vibegron.

Im Folgenden werden die als patientenrelevant erachteten Endpunkte der Studie RVT-901-3004 dargestellt.

- Mortalität: Kein präspezifizierter Endpunkt; Todesfälle wurden im Rahmen der SUE erhoben
- Morbidität
 - Gesamtinkontinenz

- Symptome des ÜAB-Syndroms
 - Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden
 - Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang
 - Veränderung der Miktionsfrequenz
 - Veränderung der Nykturiefrequenz
 - Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)
 - Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF *Symptom Bother Score*)
 - Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)
 - Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)
- Verträglichkeit

Studienphasen und Erhebungszeitpunkte

Die Studie RVT-901-3004 bestand aus einer Behandlungs- sowie einer Nachbeobachtungsphase.

Gemäß den Einschlusskriterien mussten die eingeschlossenen Patienten die Teilnahme an der Studie RVT-901-3003 abgeschlossen haben und somit bereits eine Screening- (1 – 5 Wochen, ggf. mit 28-tägigem Wash-Out) und eine Placebo-Run-In-Phase (2 Wochen) durchlaufen haben. Die Aufnahme von geeigneten Patienten in die Studie RVT-901-3004 erfolgte bei der Visite 6 (Tag 85, Woche 12). Die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 auf den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden, wurden bei der Visite 6 in einem Verhältnis von 1:1 auf den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. Die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 auf den Vibegron- bzw. den Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden, verblieben im jeweiligen Behandlungsarm. Die Verblindung der Patienten sowie des Studienpersonals an den jeweiligen Zentren wurde beibehalten. Während der 40-wöchigen Behandlungsphase, die an Tag 85 (Visite 6) begann, fanden weitere Visiten an den Tagen 116 (Visite 7, Woche 16), 169 (Visite 8, Woche 24), 253 (Visite 9, Woche 36), 308 (Visite 10, Woche 44) und 365 (Visite 11, Woche 52) statt. Die Nachbeobachtungsvisite fand zu Tag 393 statt. Für Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen und die Prüfmedikation absetzten, erfolgte die Nachbeobachtungsvisite zu Tag 28. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

Figure 1 RVT-901-3004 Study Schematic

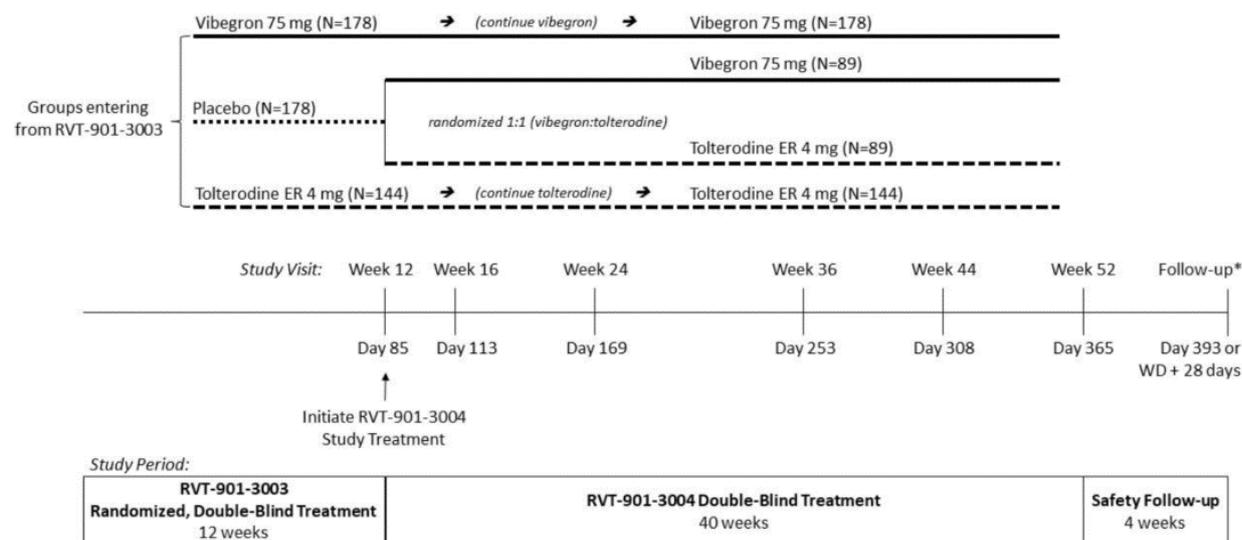


Abbildung 4-3: Schematisches Design der Studie RVT-901-3004.

*Die Nachbeobachtungsvisite fand zu Tag 393 für Patienten statt. Für Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen und die Prüfmedikation absetzten, erfolgte die Nachbeobachtungsvisite zu Tag 28.

WD = withdrawal.

Quelle: [102]

Charakterisierung der Studienpopulation

Nachfolgend erfolgt die Charakterisierung der Studienpopulation für die nutzenbewertungsrelevanten Behandlungsarme Vibegron und Tolterodin. In der Studie RVT-901-3004 waren die demographischen Merkmale der FAS-Ext 52 Wochen-Population über die Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-12). Ergänzend sind die Charakterisierung der Intervention sowie der Exposition mit der Studienmedikation in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

Das mediane Alter (Min.; Max.) betrug 65,0 Jahre (22, 93) im Vibegron 52 Wochen-Behandlungsarm und 64,0 Jahre (21, 86) im Tolterodin-Behandlungsarm. Der Anteil der weiblichen Patienten sowie der Anteil männlicher Patienten, bezogen auf den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm, war vergleichbar (weiblich 77,8 % – 78,7 %; männlich 21,3 % – 22,2 %). Hinsichtlich der Ethnie waren hauptsächlich Kaukasier vertreten (77,8 % – 79,5 %). Alle Patienten wurden in Studienzentren in den USA behandelt.

Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren in der Gesamtschau sowohl im Vibegron- als auch im Tolterodin-Behandlungsarm gut vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Gemäß der Einschlusskriterien der Studie RVT-901-3003 litten ≤ 25 % Patienten am ÜAB-Typ trocken. Im Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm litten 18,8 % bzw. 22,1 % der Patienten am ÜAB-Typ trocken und 81,3 % bzw. 77,9 % am ÜAB-Typ nass. Der Anteil männlicher Patienten mit BPH war im Vibegron-Behandlungsarm im Vergleich zum Tolterodin-Behandlungsarm mit 35,9 % zu 27,6 % der männlichen Patienten etwas höher. In beiden

Behandlungsarmen mit 52 Wochen Behandlungsdauer war der Anteil Patienten mit einem Diabetes Mellitus ähnlich (21,6 % bzw. 18,4 %). Der Anteil Patienten mit Bluthochdruck zu Baseline, der definiert war als Systolischer Blutdruck (SBP) ≥ 140 mmHg oder Diastolischer Blutdruck (DBP) ≥ 90 mmHg zu Baseline (unabhängig von der Anamnese), war in beiden Behandlungsarmen niedrig (6,3 % – 11,0 %). Eine vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie RVT-901-3003 wurde für 14,8 % der Patienten im Vibegron-Behandlungsarm bzw. 10,3 % der Patienten im Tolterodin-Behandlungsarm dokumentiert. Eine vorherige Einnahme von Beta-3-Agonisten in den letzten zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie war in beiden Behandlungsarmen gering (5,1 % – 7,4 %).

Übertragbarkeit der Studie RVT-901-3004 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie RVT-901-3004 sind aufgrund des Studiendesigns und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie RVT-901-3004 wurde in den USA durchgeführt. Der Versorgungskontext der USA ist mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar: so gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an.

Über die Einschlusskriterien der Studien war gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit dem ÜAB-Syndrom entsprechen, die im deutschen Versorgungsalltag gemäß Fachinformation mit Vibegron behandelt wird [33]. Die Studienpopulation umfasste Erwachsene ≥ 18 Jahre, dabei lag das mediane Alter der Patienten in den Studien bei 64,0 – 65,0 Jahren (siehe Tabelle 4-12). Entsprechend der Relevanz des ÜAB-Syndroms ist demnach auch bezüglich des Alters der Patienten von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen [103].

In der Gesamtschau ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RVT-901-3004 52 Wochen- Population ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert wurden, verblieben auf der jeweiligen Behandlung, sodass sich eine gesamte Behandlungsdauer von 12 Wochen + 40 Wochen = 52 Wochen ergab.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie RVT-901-3004 ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, Parallelgruppen-Studie der Phase 3. Die Randomisierung zu Beginn der Studie RVT-901-3004 erfolgte jeweils stratifiziert nach Geschlecht (männlich, weiblich) sowie ÜAB-Typ (nass, trocken), mittels IxRS. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Die Extensionsstudie RVT-901-3004 bestand aus einer 40-wöchigen Behandlungsphase mit einer vierwöchigen Nachbeobachtungszeit. Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 auf die aktiven Behandlungsarme randomisiert wurden, verblieben in den jeweiligen Behandlungsarmen und erhielten entsprechend insgesamt 52 Wochen das jeweilige Präparat. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen (u.a. Berechnung des Effektmaßes RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [78]. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Die FAS-Ext 52 Wochen-Population, die dem primären Analyseset entspricht, umfasst ≥ 95 % des jeweiligen ITT-Kollektivs, somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Symptome des Syndroms der ÜAB	Gesamtin- kontinenz	Gesund- heitszustand (mittels EQ-5D- VAS)	Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)
RVT-901-3004	ja	ja ^b	ja	ja	ja
	Globaler Patienten- eindruck der Veränderung (mittels PGIC)	Globaler Patienten- eindruck der Symptom- schwere (mittels PGIS)	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität mittels OAB-q LF	Verträglichkeit	
RVT-901-3004	ja	ja	ja	ja	
<p>EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere; OAB-q LF = Overactive Bladder Questionnaire long form; ÜAB = Überaktive Blase.</p> <p>a: Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden, verblieben für die Studie RVT-901-3004 auf der jeweiligen Behandlung, sodass sich eine gesamte Behandlungsdauer von 12 + 40 = 52 Wochen ergab. Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden, wurden zu Beginn der Studie RVT-901-3004 auf die beiden Behandlungsarme Vibegron und Tolterodin stratifiziert randomisiert. Daraus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer mit Vibegron oder Tolterodine von 40 Wochen. Auf die Darstellung der 40 Wochen-Population wird in diesem Nutzendossier verzichtet. Eine entsprechende Erläuterung ist in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p> <p>b: Die Symptome des ÜAB-Syndroms umfassen Dranginkontinenz, imperativen Harndrang, Miktionsfrequenz und Nykturieffrequenz.</p>					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung Die Mortalität wurde im Rahmen der SUE als UE mit Todesfolge erhoben (siehe Tabelle 4-65) [102].</p> <p>Erhebungszeitraum Die Erfassung aller durch den Prüfarzt beobachteten gemeldeten UE fand zu jeder Studienvisite mittels eines eCRF statt [102].</p> <p>Statistische Analysen Laut SAP war keine gesonderte Auswertung des Gesamtüberlebens vorgesehen [104].</p>
eCRF = electronic case report form; UE = Unerwünschtes Ereignis; SAP = Statistischer Analyseplan; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Erhebung und Analyse des Endpunktes erfolgte im Rahmen der SUE (UE mit Todesfolge) auf Basis des SAF. Das SAF entspricht der gesamten SAF-Ext 52 Wochen-Population, da alle randomisierten Patienten dieser Populationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten. Es lag ein a priori definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft.

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

Innerhalb der Studie RVT-901-3004 traten in der SAF-Ext 52 Wochen-Population keine Todesfälle auf (siehe Tabelle 4-67).

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

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie RVT-901-3004 wurde in den USA durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Gesamtinkontinenz – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Gesamtinkontinenz – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Die Häufigkeit der Gesamtinkontinenz, die im Laufe eines Tages und einer Nacht auftraten, wurden mittels eines Patiententagebuchs (elektronisches oder Papiertagebuch) aufgezeichnet [102]</p> <p>Die Inkontinenz sowie der Hauptgrund für die Inkontinenz Symptomen wurden erfasst.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erhebung erfolgte an den sieben Tagen vor der Placebo-Run-In-Visite, der Baseline-Visite, Woche 2 (nur Patiententagebuch, keine Visite), Visite 4, Visite 5 und Visite 6, Visite 7, Visite 8, Visite 10 und Visite 11 [102].</p> <p>Es liegen Auswertungen zur gesamten 52-wöchigen Behandlungsphase vor.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Veränderung über 24 h im Vergleich zur Baseline</u></p> <p>Die Analyse der Veränderung über 24 h im Vergleich zur Baseline war für den nachstehenden Endpunkt im SAP präspezifiziert [104]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline. <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Die primäre Analyse stellt den Vergleich zwischen dem aktiven Komparator (Tolterodin) und dem Vibegron-Behandlungsarm zum Zeitpunkt Woche 52 dar. Dabei wurde die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline herangezogen. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Auswertung der Daten mit LOCF als Sensitivitätsanalyse verwendet. Dabei wurde für Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 der Wert mittels LOCF imputiert. Dieses Analysemodell enthält die Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht.</p> <p>Ergänzend wird die Analyse über die Zeit als durchschnittliche Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden bis Woche 52 im Vergleich zur Baseline dargestellt. Für die Analyse über die Zeit wurden alle Beobachtungen im Zeitverlauf berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und einem Wert zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt nach Baseline tragen Daten zur Analyse bei. Der LS-Mittelwert und der Standardfehler sind für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen</p>

<p>sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Responderanalysen waren für den nachstehenden Endpunkt im SAP präspezifiziert [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden zu Woche 52 <p>Patienten werden als Responder definiert, wenn die prozentuale Reduktion Gesamtinkontinenz-Episoden im Vergleich zur Baseline-Phase um $\geq 50\%$ und um 100% betrug [104]. Zusätzlich wird die Zunahme um $> 0\%$ dargestellt.</p> <p>Angegeben wird das RR mit 95 %-KI. Ergänzend wurde zudem das OR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet. Die OR, RR und RD wurden stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) [104].</p>
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS = Least squares; OR = Odds Ratio; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; ÜAB = Überaktive Blase</p>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Gesamtinkontinenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Abweichungen zwischen der Größe der FAS-Ext 52 Wochen-Population und des ITT-Kollektivs sind deutlich $< 5\%$ pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-

hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential betreffen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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

Für den Endpunkt Morbidität: Gesamtinkontinenz werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
 - Ergänzende Analyse: Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
- Responderanalysen Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Reduktion um ≥ 50 %
 - Reduktion um = 100 %
 - Zunahme um > 0 %

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
152	3,1 (3,16)	-2,1 (0,14)	120	2,9 (2,67)	-1,6 (0,16)	-0,48 [-0,84; -0,12] 0,0092	-0,32 [-0,56; -0,08]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

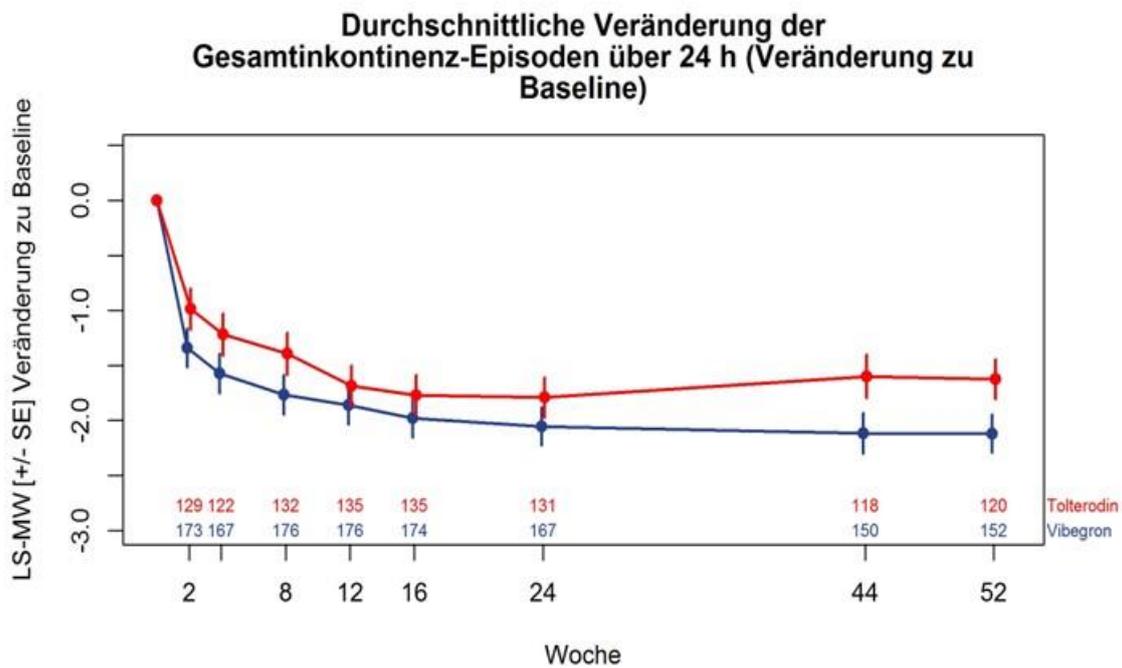


Abbildung 4-4: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population. FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler
Quelle: [22]

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
168 [16 (9,5)]	3,2 (3,23)	-2,1 (0,14)	135 [15 (11,1)]	2,8 (2,61)	-1,6 (0,15)	-0,47 [-0,83; -0,12] 0,0093	-0,30 [-0,53; -0,07]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Über die Zeit^c							
176	3,1 (3,20)	-1,8 (0,13)	136	2,9 (2,61)	-1,5 (0,14)	-0,32 [-0,63; -0,01] 0,0404	-0,23 [-0,46; -0,01]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden, Reduktion der Episoden um ≥ 50 %						
52	103/152 (67,8)	66/120 (55,0)	1,20 [0,99; 1,45]	1,69 [1,01; 2,81]	0,12 [0,00; 0,23]	0,0446
Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden, Reduktion der Episoden um 100 %						
52	61/152 (40,1)	38/120 (31,7)	1,25 [0,90; 1,74]	1,42 [0,86; 2,36]	0,08 [-0,03; 0,20]	0,1758
Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden, Zunahme der Episoden						
52	17/152 (11,2)	15/120 (12,5)	0,85 [0,45; 1,63]	0,82 [0,39; 1,73]	-0,01 [-0,09; 0,06] ^b	0,6006
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Modell ohne Kovariate Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunktes Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden

Die Auswertung des Endpunktes Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-19 dargestellt. In Abbildung 4-4 ist die Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)" dargestellt.

Unter Vibegron zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,32$ (95 %-KI: [-0,56; -0,08]; LS-MWD = -0,48; 95 %-KI: [-0,84; -0,12]; $p = 0,0092$) zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-19). Zu Baseline wurden durchschnittlich 3,1 Gesamtinkontinenz-Episoden (SD = 3,16) im Vibegron-Behandlungsarm und 2,9 Gesamtinkontinenz-Episoden (SD = 2,67) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-19). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -2,1 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,14). Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,6 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,16) (siehe Tabelle 4-19). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von LOCF bestätigt das Ergebnis der primären Analyse mit einer SMD nach Hedges' g von -0,30 (95 %-KI: [-0,53; -0,07]; LS-MWD = -0,47; 95 %-KI: [-0,83; -0,12]; $p = 0,0093$). Ein signifikanter Vorteil zugunsten von Vibegron war nachweisbar (siehe Tabelle 4-20).

Zusätzlich weist die ergänzende Analyse über die Zeit auf die größere Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h durch Vibegron hin. Im Vergleich zu Tolterodin war die LS-MWD an täglichen Gesamtinkontinenz-Episoden signifikant zugunsten von Vibegron mit einer SMD nach Hedges' g von -0,23 (95 %-KI: [-0,46; -0,01]; LS-MWD = -0,32; 95 %-KI: [-0,63; -0,01] $p = 0,0404$) verschieden (siehe Tabelle 4-21, Abbildung 4-4 und Anhang 4-G).

Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 4-22 dargestellt. Im Vibegron-Behandlungsarm hatten signifikant mehr Patienten (103 Patienten [67,8 %]) eine Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um ≥ 50 % als im Tolterodin-Behandlungsarm (66 Patienten [55,0 %]). Unter Vibegron ist eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um ≥ 50 % gegenüber einer Tolterodin-Behandlung zu verzeichnen (RR = 1,20; 95 %-KI: [0,99; 1,45]; $p = 0,0446$) (siehe Tabelle 4-22). Eine Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden von 100 % zu Woche 52 wurde bei 61 Patienten (40,1 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 38 Patienten (31,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm erreicht (RR = 1,25; 95 %-KI: [0,90; 1,74]; $p = 0,1758$). Gleichzeitig wurde eine Zunahme der Gesamtinkontinenz-Episoden > 0 % im gleichen Maße in beiden Behandlungsarmen erfasst mit 17 Patienten (11,2 %) für Vibegron vs. 15 Patienten (12,5 %) für Tolterodin (siehe Tabelle 4-22).

Demnach zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vibegron in der Reduktion der täglichen Gesamtinkontinenz-Episoden zum Zeitpunkt Woche 52. Weiterhin

konnte eine signifikante Reduktion um $\geq 50\%$ der Gesamtinkontinenz unter Vibegron erreicht werden.

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

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Die Häufigkeit der täglichen ÜAB-Symptome, die im Laufe eines Tages und einer Nacht auftraten, wurden mittels eines Patiententagebuchs (elektronisches oder Papiertagebuch) aufgezeichnet [102].</p> <p>Zu den erfassten Symptomen zählten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dranginkontinenz ○ Imperativer Harndrang ○ Miktionen ○ Nykturie <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erhebung erfolgte an den sieben Tagen vor der Placebo-Run-In-Visite, der Baseline-Visite, Woche 2 (nur Patiententagebuch, keine Visite), Visite 4, Visite 5 und Visite 6, Visite 7, Visite 8, Visite 10 und Visite 11 [102].</p> <p>Es liegen Auswertungen zur gesamten 52-wöchigen Behandlungsphase vor.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Für die primäre Analyse wird die FAS-Ext 52 Wochen-Population herangezogen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Veränderung über 24 h im Vergleich zur Baseline</u></p> <p>Die Analyse der Veränderung über 24 h im Vergleich zur Baseline war für die nachstehenden Endpunkte im SAP präspezifiziert[104]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, ○ Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, ○ Veränderung der Miktionsfrequenz zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline. ○ Veränderung der Nykturiefrequenz zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline. <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Die primäre Analyse stellt den Vergleich zwischen dem aktiven Komparator (Tolterodin) und dem Vibegron-Behandlungsarm zum Zeitpunkt Woche 52 dar. Dabei wurde die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline herangezogen. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Auswertung der Daten mit LOCF als Sensitivitätsanalyse verwendet. Dabei wurde für Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 der Wert mittels LOCF imputiert. Dieses Analysemodell enthält die Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht.</p>

Ergänzend wird die Analyse über die Zeit als durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden, der Episoden mit imperativem Harndrang sowie der Miktionsfrequenz und Nykturiefrequenz bis Woche 52 im Vergleich zur Baseline dargestellt. Für die Analyse über die Zeit wurden alle Beobachtungen im Zeitverlauf berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und einem Wert zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt nach Baseline tragen Daten zur Analyse bei. Der LS-Mittelwert und der Standardfehler sind für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.

Responderanalysen

Responderanalysen waren für die nachstehenden Endpunkte im SAP präspezifiziert [104]:

- Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden zu Woche 52
- Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang zu Woche 52
- Veränderung der Miktionsfrequenz zu Woche 52

Ergänzend wurden Responderanalysen für den Endpunkt Veränderung der Nykturiefrequenz zu Woche 52 post-hoc durchgeführt.

Patienten werden als Responder definiert, wenn die prozentuale Reduktion Dranginkontinenz-Episoden im Vergleich zur Baseline-Phase um ≥ 75 % und um 100 % betrug [104].

Reponderanalysen werden mit den Responsekriterien Reduktion um ≥ 50 %, und um 100 % [104] sowie Zunahme um > 0 für den Endpunkt Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang im Vergleich zur Baseline-Phase dargestellt.

Für den Endpunkt Veränderung der Miktionsfrequenz zu Woche 52 werden Patienten als Responder definiert mit einer Reduktion der Miktionsfrequenz um < 8 Miktionen / 24 h gegenüber Baseline. Ein Patient galt als Patient mit durchschnittlich < 8 Miktionen / 24 h, wenn das arithmetische Mittel der Anzahl der täglichen Miktionsvorgänge im Patiententagebuch weniger war als 8 [104].

Die Responderanalysen der Veränderung der Nykturie-Episoden werden mit den Responsekriterien Reduktion um 100 % sowie die Zunahme um > 0 % dargestellt.

Angegeben wird das geschätzte RR mit 95 %-KI.

Ergänzend wurde zudem das OR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet. Die OR, RR und RD wurden stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) [104].

FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS = Least squares; OR = Odds Ratio; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; ÜAB = Überaktive Blase

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Abweichungen zwischen der Größe der FAS-Ext 52 Wochen-Population und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential betreffen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Symptome des Syndroms der Überaktiven Blase für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt Morbidität: Dranginkontinenz-Episoden – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Dranginkontinenz-Episoden werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
 - Ergänzende Analyse: Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
- Responderanalysen Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Reduktion um ≥ 75 %
 - Reduktion um = 100 %
 - Zunahme um > 0 %

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
152	2,6 (2,82)	-1,8 (0,13)	120	2,4 (2,21)	-1,4 (0,14)	-0,47 [-0,79; -0,14] 0,0052	-0,34 [-0,58; -0,10]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜABOAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

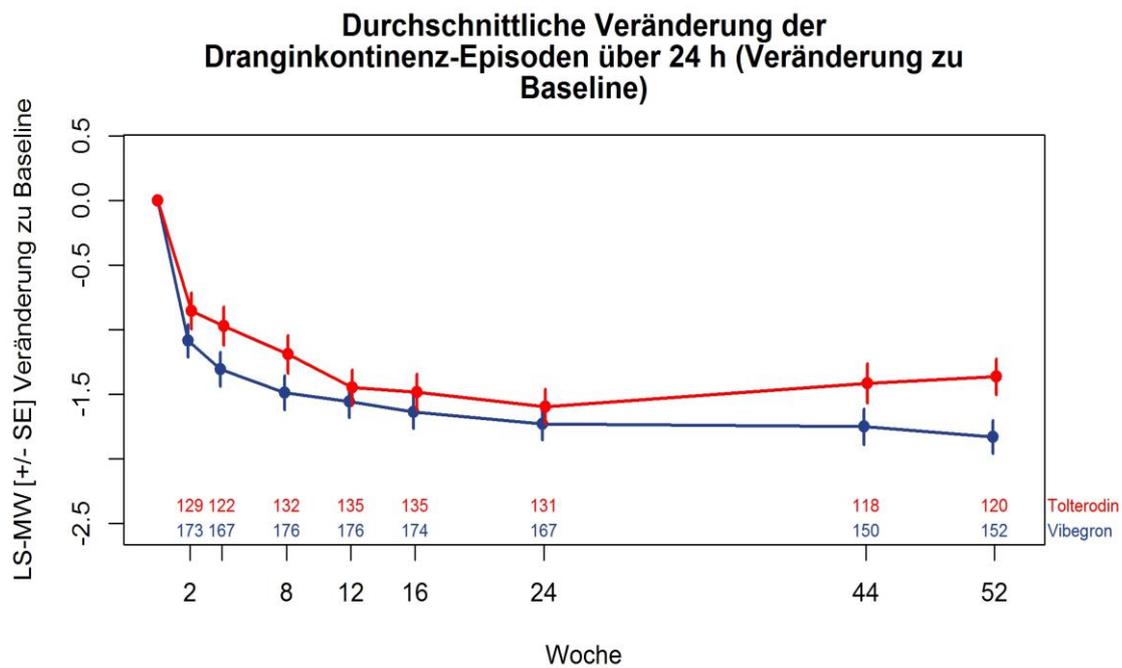


Abbildung 4-5: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population. FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler
Quelle: [22]

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
168 [16 (9,5)]	2,7 (2,84)	-1,8 (0,13)	135 [15 (11,1)]	2,4 (2,14)	-1,4 (0,14)	-0,47 [-0,79; -0,16] 0,0036	-0,34 [-0,57; -0,11]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Über die Zeit^d							
176	2,6 (2,81)	-1,5 (0,12)	136	2,4 (2,15)	-1,3 (0,13)	-0,26 [-0,54; 0,02] 0,0710	-0,21 [-0,43; 0,02]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden, Reduktion der Episoden um ≥ 75 %						
52	101/152 (66,5)	76/120 (63,3)	1,07 [0,92; 1,25]	1,26 [0,75; 2,12]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,3787
Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden, Reduktion der Episoden um 100 %						
52	78/152 (51,3)	57/120 (47,5)	1,11 [0,92; 1,34]	1,36 [0,81; 2,30]	0,07 [-0,04; 0,17]	0,2489
Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden, Zunahme der Episoden						
52	18/152 (11,8)	13/120 (10,8)	1,04 [0,53; 2,02]	1,01 [0,47; 2,18]	0,01 [-0,07; 0,09] ^b	0,9742
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Modell ohne Kovariate. Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunktes Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden

Die Auswertung des Endpunktes Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-25 dargestellt. In Abbildung 4-5 ist die Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)" dargestellt.

Unter Vibegron zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der durchschnittlichen Dranginkontinenz-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,34$ (95 %-KI: [-0,58; -0,10]; LS-MWD = -0,47; 95 %-KI: [-0,79; -0,14]; $p = 0,0052$) zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline (siehe Tabelle 4-25). Zu Baseline wurden durchschnittlich 2,6 Dranginkontinenz-Episoden (SD = 2,82) im Vibegron-Behandlungsarm und 2,4 Dranginkontinenz-Episoden (SD = 2,21) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-25). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,8 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,13). Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,4 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,14) (siehe Tabelle 4-25, Abbildung 4-5 und Anhang 4-G). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von LOCF bestätigt die statistisch signifikante Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden unter Vibegron gegenüber Tolterodin mit einer SMD nach Hedges' g von -0,34 (95 %-KI: [-0,57; -0,11]; LS-MWD = -0,47; 95 %-KI: [-0,79; -0,16]; $p = 0,0036$) (siehe Tabelle 4-26).

Die Analyse über die Zeit weist auch auf eine Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden / 24 h durch Vibegron hin, wenn auch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-27). Die SMD nach Hedges' g lag bei -0,21 (95 %-KI: [-0,43; 0,02]; LS-MWD = -0,26; 95 %-KI: [-0,54; 0,02] $p = 0,0710$) (siehe Tabelle 4-25).

Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 4-28 dargestellt. Unter Vibegron sowie unter Tolterodin ist eine Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden um ≥ 75 % zu verzeichnen (Vibegron mit 101 Patienten [66,5 %] vs. Tolterodin mit 76 Patienten [63,3 %]; RR = 1,07; 95 %-KI: [0,92; 1,25]; $p = 0,3787$) (siehe Tabelle 4-28). Eine Reduktion von 100 % zu Woche 52 wurde bei 78 Patienten (51,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und mit 57 Patienten (47,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm häufiger unter Vibegron erreicht (RR = 1,11; 95 %-KI: [0,92; 1,34]; $p = 0,2489$) (siehe Tabelle 4-28). Gleichzeitig wurde eine Zunahme der Dranginkontinenz-Episoden > 0 % in beiden Behandlungsarmen mit 18 Patienten (11,8 %) für Vibegron vs. 13 Patienten (10,8 %) für Tolterodin erfasst (RR = 1,04; 95 %-KI: [0,53; 2,02]; $p = 0,9742$) (siehe Tabelle 4-28).

Zusammengefasst zeigt sich unter Vibegron eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen Dranginkontinenz-Episoden zum Zeitpunkt Woche 52. In den Responderanalysen konnten mehr Patienten unter Vibegron im Vergleich zu Tolterodin eine Reduktion um 100 % zu Woche 52 erreichen, jedoch zeigen sich keine signifikanten Effekte. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden zu Woche 52 um 100 % für knapp 50 % der Patienten erreicht. Hinsichtlich der Reduktion der

Dranginkontinenz-Episoden um ≥ 75 % wurde für über 60 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen dieses Responsekriterium erfüllt.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität: Episoden mit imperativem Harndrang – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Episoden mit imperativem Harndrang werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
 - Ergänzende Analyse: Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
- Responderanalysen Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Reduktion um ≥ 50 %
 - Reduktion um = 100 %
 - Zunahme um > 0 %

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
152	7,9 (4,64)	-3,4 (0,34)	120	8,1 (3,66)	-3,2 (0,37)	-0,15 [-1,07; 0,77] 0,7491	-0,04 [-0,28; 0,20]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

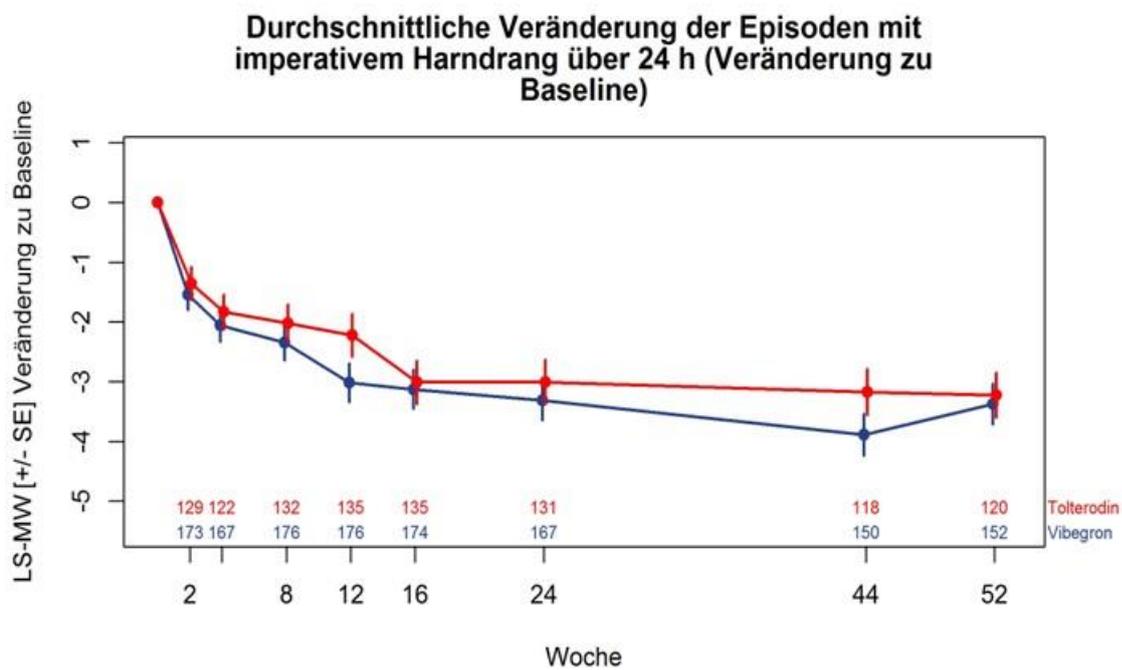


Abbildung 4-6: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population. FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler
Quelle: [22]

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
168 [16 (9,5)]	7,9 (4,50)	-3,4 (0,34)	135 [15 (11,1)]	8,0 (3,65)	-3,2 (0,37)	-0,16 [-1,06; 0,74] 0,7206	-0,04 [-0,27; 0,19]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten OAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Über die Zeit^c							
176	8,0 (4,59)	-2,8 (0,27)	136	8,0 (3,71)	-2,5 (0,30)	-0,35 [-1,04; 0,34] 0,3171	-0,11 [-0,34; 0,11]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang, Reduktion der Episoden um ≥ 50 %						
52	75/152 (49,3)	63/120 (52,5)	0,93 [0,74; 1,17]	0,85 [0,53; 1,38]	-0,04 [-0,16; 0,08]	0,5178
Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang, Reduktion der Episoden um 100 %						
52	13/152 (8,6)	14/120 (11,7)	0,68 [0,33; 1,38]	0,64 [0,29; 1,44]	-0,03 [-0,10; 0,04] ^b	0,2816
Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang, Zunahme der Episoden						
52	32/152 (21,1)	22/120 (18,3)	1,13 [0,69; 1,84]	1,17 [0,64; 2,16]	0,03 [-0,07; 0,12]	0,6102
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten OAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>b: Modell ohne Kovariate</p> <p>Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunktes Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang

Die Auswertung des Endpunktes Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-29 dargestellt. In Abbildung 4-6 ist die Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Episoden über 24 h mit imperativem Harndrang (Veränderung zu Baseline)" dargestellt.

Unter Vibegron zeigte sich keine statistisch signifikante Verringerung der durchschnittlichen Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,04$ (95 %-KI: [-0,28; 0,20]; LS-MWD = -0,15; 95 %-KI: [-1,07; 0,77]; $p = 0,7491$) zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline (siehe Tabelle 4-29). Zu Baseline wurden durchschnittlich 7,9 Episoden mit imperativem Harndrang (SD = 4,64) im Vibegron-Behandlungsarm und 8,1 Episoden mit imperativem Harndrang (SD = 3,66) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-29). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -3,4 Episoden / 24 h (SE = 0,34). Vergleichbar zum Vibegron-Behandlungsarm lag im Tolterodin-Behandlungsarm die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -3,2 Episoden / 24 h (SE = 0,37) (siehe Tabelle 4-29, Abbildung 4-6 und Anhang 4-G). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von LOCF bestätigt die vergleichbare Wirksamkeit von Vibegron und Tolterodin zur Reduktion der Episoden mit imperativem Harndrang zu Woche 52 (siehe Tabelle 4-30).

Ergänzend wird dies auch mittels der Analyse über die Zeit bestätigt (siehe Tabelle 4-31).

Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Unter Vibegron und unter Tolterodin ist eine Reduktion der Episoden mit imperativem Harndrang um ≥ 50 % zu verzeichnen (Vibegron mit 75 Patienten [49,3 %] vs. Tolterodin mit 63 Patienten [52,5 %]; RR = 0,93; 95 %-KI: [0,74; 1,17]; $p = 0,5178$) (siehe Tabelle 4-32). Eine Reduktion um 100 % zu Woche 52 wurde bei 13 Patienten (8,6 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 14 Patienten (11,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm erreicht (RR = 0,68; 95 %-KI: [0,33; 1,38]; $p = 0,2816$) (siehe Tabelle 4-32). Gleichzeitig wurde eine Zunahme der Episoden um > 0 % in beiden Behandlungsarmen mit 32 Patienten (21,1 %) für Vibegron vs. 22 Patienten (18,3 %) für Tolterodin erfasst (RR = 1,13; 95 %-KI: [0,69; 1,84]; $p = 0,6102$) (siehe Tabelle 4-32).

Zusammengefasst zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Vibegron und Tolterodin hinsichtlich der Reduktion der Episoden mit imperativem Harndrang.

4.3.1.3.1.3.3 Endpunkt Morbidität: Miktionsfrequenz – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Miktionsfrequenz werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
 - Ergänzende Analyse: Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
- Responderanalysen zur Veränderung der Miktionsfrequenz basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Reduktion um < 8 Miktionen /24 h

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
152	11,1 (3,34)	-2,4 (0,24)	120	11,3 (3,16)	-2,0 (0,26)	-0,43 [-1,06; 0,20] 0,1829	-0,16 [-0,40; 0,08]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

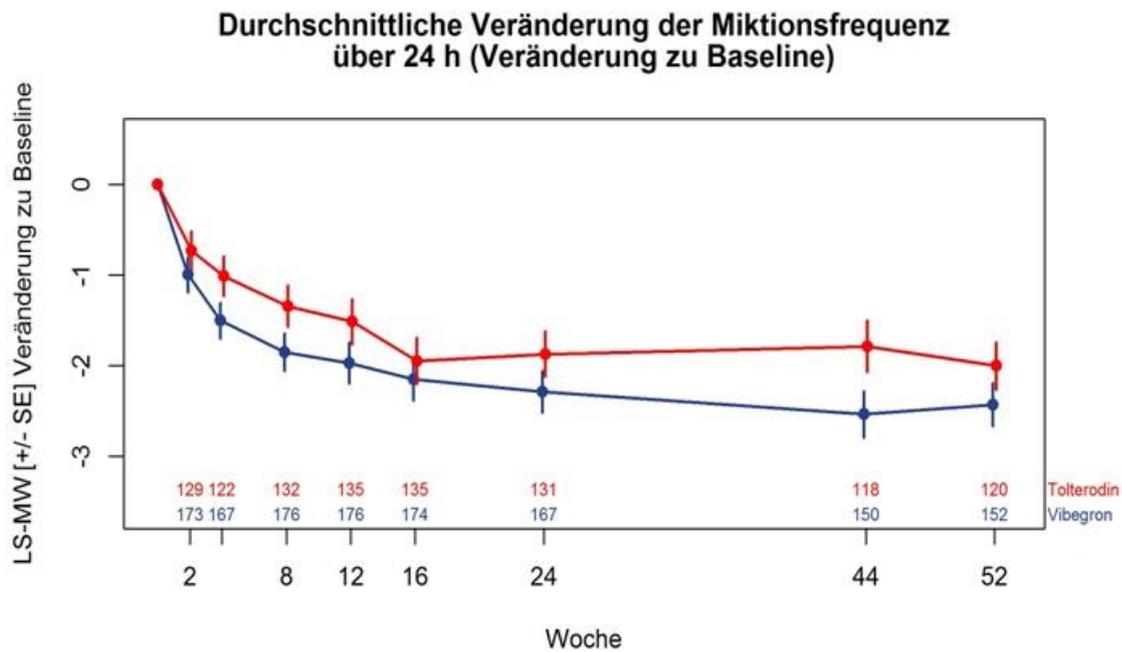


Abbildung 4-7: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
168 [16 (9,5)]	11,2 (3,29)	-2,4 (0,23)	135 [15 (11,1)]	11,3 (3,20)	-2,0 (0,26)	-0,48 [-1,09; 0,14] 0,1267	-0,18 [-0,40; 0,05]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Über die Zeit^c							
176	11,3 (3,41)	-2,0 (0,20)	136	11,3 (3,22)	-1,5 (0,22)	-0,44 [-0,94; 0,06] 0,0827	-0,20 [-0,42; 0,03]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Miktionsfrequenz < 8 Miktionen pro 24 h (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Reduktion der Miktionsfrequenz < 8 Miktionen pro 24 h						
52	73/152 (48,0)	56/120 (46,7)	1,06 [0,82; 1,36]	1,09 [0,67; 1,76]	0,02 [-0,10; 0,14]	0,7398
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunktes Veränderung der Miktionsfrequenz

Die Auswertung des Endpunktes Veränderung der Miktionsfrequenz basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-33 dargestellt. In Abbildung 4-7 ist die Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Miktionsfrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)" dargestellt.

Zu Baseline wurden durchschnittlich 11,1 Miktionen (SD = 3,34) im Vibegron-Behandlungsarm und 11,3 Miktionen (SD = 3,16) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-33). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -2,4 Miktionen / 24 h (SE = 0,24) und im Tolterodin-Behandlungsarm bei -2,0 Miktionen / 24 h (SE = 0,26) (siehe Tabelle 4-33). Die Verringerung der durchschnittlichen Miktionen über 24 h war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit SMD nach Hedges' $g = -0,16$ (95 %-KI: [-0,40; 0,08]; LS-MWD = -0,43; 95 %-KI: [-1,06; 0,20]; $p = 0,1829$) zu Woche 52 (siehe Tabelle 4-33). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von LOCF bestätigt das Ergebnis der primären Analyse mit einer SMD nach Hedges' g von -0,18 (95 %-KI: [-0,40; 0,05]; LS-MWD = -0,48; 95 %-KI: [-1,09; 0,14]; $p = 0,1267$) (siehe Tabelle 4-34).

Die ergänzende Analyse der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs bestätigt die primäre Analyse (SMD nach Hedges' $g = -0,20$ (95 %-KI: [-0,42; 0,03]; LS-MWD = -0,44; 95 %-KI: [-0,94; 0,06]; $p = 0,0827$) (siehe Tabelle 4-35).

Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Eine Reduktion der Miktionen um < 8 Miktionen zu Woche 52 wurde bei 73 Patienten (48,0 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 56 Patienten (46,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm erreicht (RR = 1,06; 95 %-KI: [0,82; 1,36]; $p = 0,7398$).

4.3.1.3.1.3.4 Endpunkt Morbidität: Nykturiefrequenz – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Nykturiefrequenz werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der Nykturiefrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
 - Ergänzende Analyse: Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
- Responderanalysen Veränderung der Nykturie-Episoden basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Reduktion um = 100 %
 - Zunahme um > 0 %

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Nykturiefrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
152	1,4 (1,13)	-0,6 (0,07)	120	1,5 (1,18)	-0,5 (0,08)	-0,13 [-0,32; 0,07] 0,2019	-0,16 [-0,40; 0,08]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

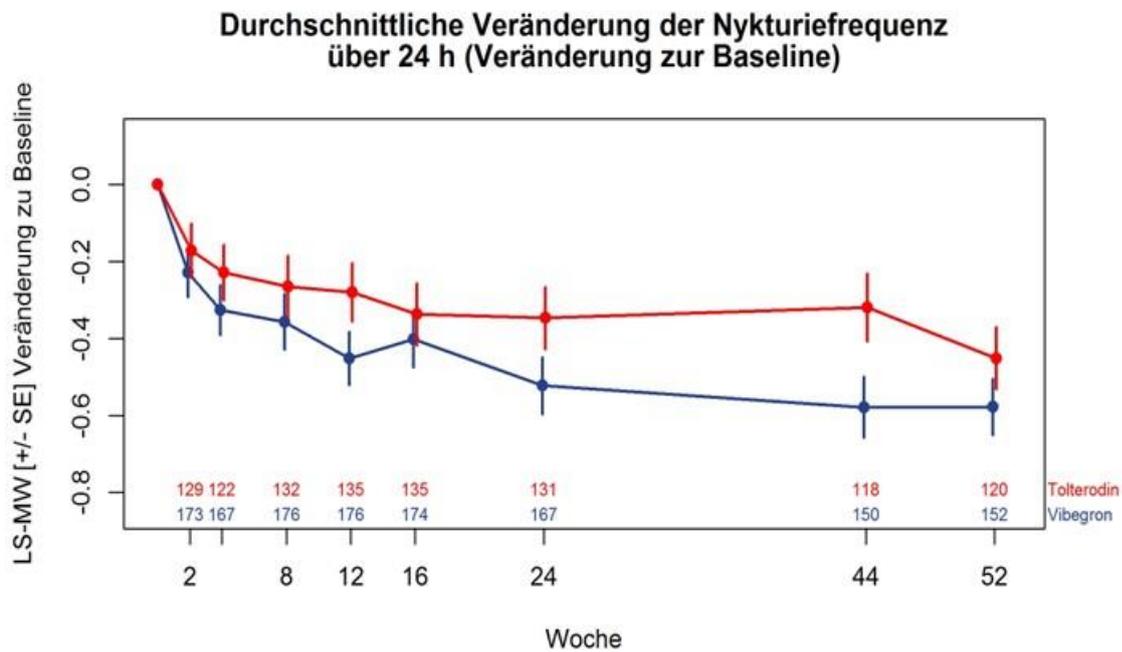


Abbildung 4-8: Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Nykturiefrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Nykturiefrequenz über 24 h (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
168 [16 (9,5)]	1,4 (1,13)	-0,6 (0,07)	135 [15 (11,1)]	1,5 (1,20)	-0,4 (0,08)	-0,15 [-0,33; 0,04] 0,1225	-0,18 [-0,41; 0,05]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Nykturiefrequenz über 24 h" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Über die Zeit^c							
176	1,4 (1,22)	-0,4 (0,06)	136	1,5 (1,21)	-0,3 (0,06)	-0,13 [-0,28; 0,01] 0,0783	-0,20 [-0,43; 0,02]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Nykturie-Episoden (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Veränderung der Nykturie-Episoden, Reduktion der Episoden um 100 %						
52	40/152 (26,3)	24/120 (20,0)	1,34 [0,86; 2,09]	1,50 [0,84; 2,69]	0,09 [-0,02; 0,19]	0,1753
Veränderung der Nykturie-Episoden, Zunahme der Episoden						
52	19/152 (12,5)	25/120 (20,8)	0,56 [0,33; 0,97]	0,51 [0,26; 0,99]	-0,10 [-0,19; -0,00]	0,0458
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunktes Veränderung der Nykturiefrequenz

Die Auswertung des Endpunktes Veränderung der Nykturie-Episoden basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-37 dargestellt. In Abbildung 4-8 ist die Verlaufskurve für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Nykturie-Episoden über 24 h (Veränderung zu Baseline)" dargestellt.

Zu Baseline wurden durchschnittlich 1,4 Nykturie-Episoden (SD = 1,13) im Vibegron-Behandlungsarm und 1,5 Nykturie-Episoden (SD = 1,18) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-37). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -0,6 Nykturie-Episoden / 24 h (SE = 0,07) und im Tolterodin-Behandlungsarm bei -0,5 Nykturie-Episoden / 24 h (SE = 0,08) (siehe Tabelle 4-37). Die Verringerung der durchschnittlichen Nykturie-Episoden über 24 h war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit SMD nach Hedges' $g = -0,16$ (95 %-KI: [-0,40; 0,08]; LS-MWD = -0,13; 95 %-KI: [-0,32; 0,07]; $p = 0,2019$) über die 52-wöchige Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-37). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von LOCF bestätigt das Ergebnis der primären Analyse mit einer SMD nach Hedges' g von -0,18 (95 %-KI: [-0,41; 0,05]; LS-MWD = -0,15; 95 %-KI: [-0,33; 0,04]; $p = 0,1225$) (siehe Tabelle 4-38).

Die ergänzende Analyse der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs bestätigt die primäre Analyse ebenfalls (SMD nach Hedges' $g = -0,20$ (95 %-KI: [-0,43; 0,02]; LS-MWD = -0,13; 95 %-KI: [-0,28; 0,01]; $p = 0,0783$) (siehe Tabelle 4-39).

Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 4-40 dargestellt. Eine Reduktion der Nykturie-Episoden um 100 % zu Woche 52 wurde bei 40 Patienten (26,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 24 Patienten (20,0 %) im Tolterodin-Behandlungsarm erreicht (RR = 1,34; 95 %-KI: [0,86; 2,09]; $p = 0,1753$). Gleichzeitig wurde unter Tolterodin eine statistisch signifikante Zunahme der Nykturie-Episoden > 0 % erfasst mit 25 Patienten (20,8 %) für Tolterodin vs. 19 Patienten (12,5 %) für Vibegron mit RR = 0,56 (95 %-KI: [0,33; 0,97]; $p = 0,0458$) (siehe Tabelle 4-40). Patienten unter Vibegron hatten ein um 44 % reduziertes Risiko einer Zunahme der Nykturie-Episoden zu verzeichnen.

4.3.1.3.1.3.5 Endpunkt Morbidität: Symptome des Syndroms der Überaktiven Blase – Zusammenfassung – RCT

Dranginkontinenz

Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Dranginkontinenz-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,34$ (95 %-KI: [-0,58; -0,10]; $p = 0,0052$) zu Woche 52 (siehe Tabelle 4-25). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,8 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,13) zu Woche 52. Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,4 Dranginkontinenz-Episoden / 24 h (SE = 0,14) (siehe Tabelle 4-25).

Eine vergleichbare Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden um 100 % zu Woche 52 war mit 78 Patienten (51,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 57 Patienten (47,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm zu verzeichnen (RR = 1,11; 95 %-KI: [0,92; 1,34]; $p = 0,2489$) (siehe Tabelle 4-28). Darüber hinaus wurden die Dranginkontinenz-Episoden zu Woche 52 um 75 % bei 101 Patienten (66,5 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 76 Patienten (63,3 %) im Tolterodin-Behandlungsarm reduziert (RR = 1,07; 95 %-KI: [0,92; 1,25]; $p = 0,3787$) (siehe Tabelle 4-28). Hinsichtlich der Zunahme der Dranginkontinenz-Episoden um > 0 % waren beide Behandlungsarme vergleichbar mit 18 Patienten (11,8 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 13 Patienten (10,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 1,04; 95 %-KI: [0,53; 2,02]; $p = 0,9742$) (siehe Tabelle 4-28).

Episoden mit imperativem Harndrang

Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin zeigte sich keine signifikante Verringerung der Episoden mit imperativem Harndrang über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,04$ (95 %-KI: [-0,28; 0,20]; $p = 0,7491$) über die 52-wöchige Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-29). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -3,4 Episoden / 24 h (SE = 0,34). Im Tolterodin-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -3,2 Episoden / 24 h (SE = 0,37) (siehe Tabelle 4-29).

Eine vergleichbare Reduktion der Episoden mit imperativem Harndrang um 100 % sowie um 50 % zu Woche 52 waren mit 13 Patienten (8,6 %) bzw. 75 Patienten (49,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 14 Patienten (11,7 %) bzw. 63 Patienten (52,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm zu verzeichnen (RR = 0,68; 95 %-KI: [0,33; 1,38]; $p = 0,2816$ bzw. RR = 0,93; 95 %-KI: [0,74; 1,17]; $p = 0,5178$) (siehe Tabelle 4-32). Auch bezüglich der Zunahme der Episoden mit imperativem Harndrang um > 0 % waren beide Behandlungsarme vergleichbar mit 32 Patienten (21,1 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 22 Patienten (18,3 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 1,13; 95 %-KI: [0,69; 1,84]; $p = 0,6102$) (siehe Tabelle 4-32).

Miktionsfrequenz

Für den Endpunkt Miktionsfrequenz zeigte sich unter Vibegron keine statistisch signifikante Verringerung im Vergleich zu Tolterodin über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,16$ (95 %-KI: [-0,40; 0,08]; $p = 0,1829$) zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-33). Der Anteil der Patienten mit < 8 Miktionen über 24 h war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit 73 Patienten (48,0 %) im Vibegron-Behandlungsarm und mit 56 Patienten (46,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 1,06; 95 %-KI: [0,82; 1,36]; $p = 0,7398$) (siehe Tabelle 4-36).

Nykturie

Hinsichtlich des Symptoms der Nykturie konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vibegron gegenüber Tolterodin in der Zunahme der Nykturie-Episoden um > 0 % verzeichnet werden (RR = 0,56; 95 %-KI: [0,33; 0,97]; $p = 0,0458$) (siehe Tabelle 4-40). Im Vibegron-Behandlungsarm hatten signifikant weniger Patienten (19 Patienten [12,5 %]) eine Zunahme an Nykturie-Episoden als im Tolterodin-Behandlungsarm (25 Patienten [20,8 %]).

In der Studie RVT-901-3004 traten zu Baseline durchschnittlich 1,4 Nykturie-Episoden (SD = 1,13) im Vibegron-Behandlungsarm und 1,5 Nykturie-Episoden (SD = 1,21) im Tolterodin-Behandlungsarm auf (siehe Tabelle 4-37). Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Nykturie-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,13$ (95 %-KI: [-0,32; 0,07]; $p = 0,2019$) über die 52-wöchige Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-37). Eine Reduktion von 100 % zu Woche 52 konnte bei 40 Patienten (26,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 24 Patienten (20,0 %) im Tolterodin-Behandlungsarm und damit bei mehr Patienten unter Vibegron erreicht werden (RR = 1,34; 95 %-KI: [0,86; 2,09]; $p = 0,1753$).

Patienten unter Vibegron hatten ein um 44 % reduziertes Risiko einer Zunahme der Nykturie-Episoden zu verzeichnen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustands wurde die VAS des EQ-5D herangezogen. Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands [51]. Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzte der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erhebung des EQ-5D Fragebogens erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten 8 und 11 [102].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Für die primäre Analyse wird die FAS-Ext 52 Wochen herangezogen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Durchschnittliche Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS)</u></p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die primäre Analyse wird die Analyse über die Zeit als durchschnittliche Veränderung des Gesundheitszustands bis Woche 52 im Vergleich zur Baseline dargestellt. Für die Analyse über die Zeit wurden alle Beobachtungen im Zeitverlauf berücksichtigt, d. h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und einem Wert zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt nach Baseline tragen Daten zur Analyse bei. Der LS-Mittelwert und der Standardfehler sind für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Die ergänzende Analyse stellt den Vergleich zwischen dem aktiven Komparator (Tolterodin) und dem Vibegron-Behandlungsarm zum Zeitpunkt Woche 52 dar. Dabei wurde die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline herangezogen. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben. Darüber hinaus wurde eine Auswertung der Daten mit LOCF als Sensitivitätsanalyse verwendet. Dabei wurde für Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 der Wert mittels LOCF imputiert. Dieses Analysemodell enthält die Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Responderanalysen wurden gemäß den Anforderungen des IQWiG post-hoc durchgeführt [78].</p> <p>Der Schwellenwert für eine Veränderung liegt bei 15 % und das entspricht im Betrag 15 Punkten. Positive Werte sind einer Verbesserung zuzuordnen und negative Werte sind einer Verschlechterung zuzuordnen.</p> <p>Angegeben wird das geschätzte RR mit 95 %-KI.</p>

Ergänzend wurde zudem das OR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet. Die OR, RR und RD wurden stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich).
EQ-5D-VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS = Least squares; OR = Odds Ratio; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; ÜAB = Überaktive Blase

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Abweichungen zwischen der Größe der FAS-Ext 52 Wochen-Population und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential betreffen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) über 24 h (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
 - Ergänzende Analyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
- Responderanalysen zur Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) um 15 % basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Verbesserung im Gesundheitszustand
 - Verschlechterung im Gesundheitszustand

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Über die Zeit^c							
176	79,8 (13,73)	3,9 (0,82)	136	81,6 (13,85)	3,6 (0,88)	0,25 [-1,73; 2,23] 0,8051	0,03 [-0,20; 0,25]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
166	79,5 (13,84)	4,3 (0,96)	134	81,6 (13,96)	3,8 (1,04)	0,57 [-1,92; 3,06] 0,6519	0,05 [-0,18; 0,28]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

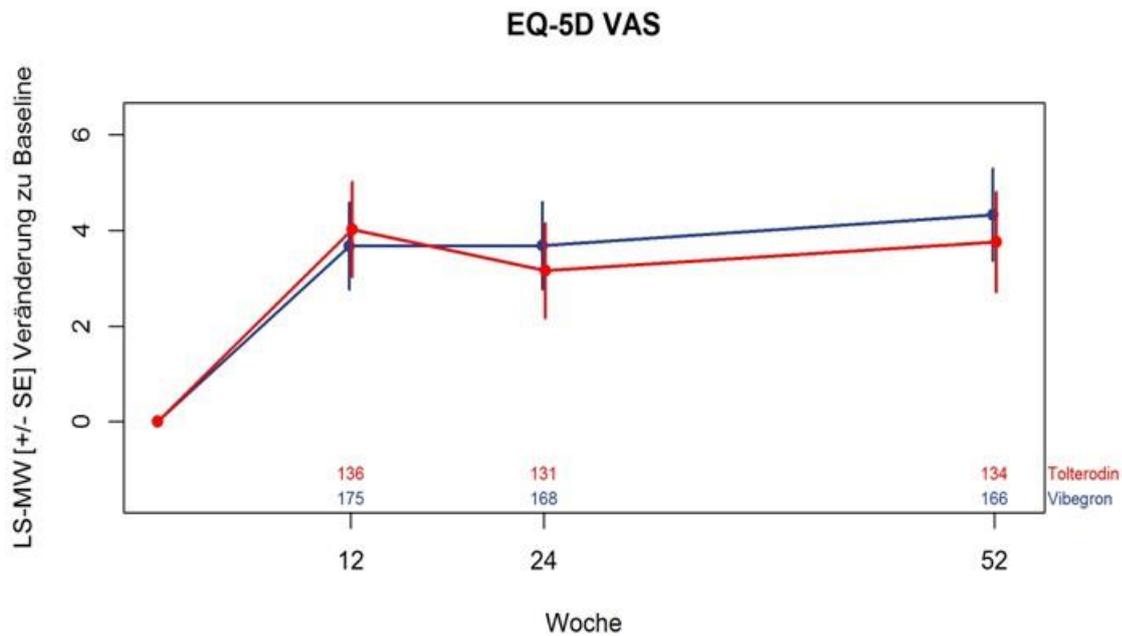


Abbildung 4-9: Verlaufskurve für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Veränderung zu Baseline)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Veränderung zu Baseline) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
172 [6 (3,5)]	79,8 (13,80)	4,2 (0,96)	136 [2 (1,5)]	81,6 (13,85)	3,6 (1,04)	0,59 [-1,89; 3,07] 0,6397	0,05 [-0,17; 0,28]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Verbesserung im Gesundheitszustand						
52	39/166 (23,5)	27/134 (20,1)	1,16 [0,75; 1,78]	1,19 [0,68; 2,08]	0,02 [-0,07; 0,12]	0,5248
Verschlechterung im Gesundheitszustand						
52	8/166 (4,8)	8/134 (6,0)	0,80 [0,31; 2,07]	0,79 [0,29; 2,17]	-0,01 [-0,06; 0,04] ^b	0,6360
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Der Schwellenwert für eine Veränderung liegt bei 15 % und das entspricht im Betrag 15 Punkten. Positive Werte sind einer Verbesserung zuzuordnen und negative Werte sind einer Verschlechterung zuzuordnen. Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Modell ohne Kovariate Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunktes Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)

Mittels des EQ-5D-VAS wurde der Endpunkt Gesundheitszustand ermittelt. Insgesamt war die Rücklaufquote für den EQ-5D-VAS zu den Studienvisiten mit mehr als 80 % hoch (siehe Anhang 4-G). Die primäre Analyse dessen basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-43 dargestellt. Abbildung 4-9 stellt die Verlaufskurve „Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) (Veränderung zu Baseline)“ dar.

In den Analysen der Veränderung des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D-VAS) über die Zeit sowie zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline sind zwischen Vibegron und Tolterodin keine signifikanten Unterschiede erkennbar (siehe Tabelle 4-43 bis Tabelle 4-45). In der Responderanalyse mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 15 Punkte zeigt sich ein Vorteil für Vibegron mit 39 Patienten (23,5 %) im Vergleich zu Tolterodin mit 27 Patienten (20,1 %) (siehe Tabelle 4-46). Eine Verschlechterung trat in beiden Behandlungsarmen ähnlich selten auf: Unter Vibegron verschlechterte sich der Gesundheitszustand bei 8 Patienten (4,8 %), unter Tolterodin war dies bei 8 Patienten (6,0 %) der Fall (RR = 0,80, 95 %-KI: [0,31; 2,07]; p = 0,6360).

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

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustands wurde der OAB-q LF Symptom Bother Score herangezogen.</p> <p>Der OAB-qLF ist ein individuell angewandter, krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands bei Patienten mit dem Syndrom der ÜAB [64]. Anhand von acht Items schätzte der Patient seinen Gesundheitszustand ein. Der Symptom Bother Score erfasst das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patienten durch ein spezifisches Symptom über eine Skala von 1 bis 6 (von 1 = „das Symptom: beeinträchtigt mich nicht“ bis zu 6 = „das Symptom beeinträchtigt mich sehr stark“) [102]. Weitere Subskalen des Fragebogens erfassen die Lebensqualität des Patienten und werden entsprechend im Rahmen des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) in der Dimension Lebensqualität dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erhebung des OAB-q LF-Fragebogens erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten 8 und 11 [102].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Für die primäre Analyse wird die FAS-Ext 52 Wochen herangezogen.</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Durchschnittliche Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)</u></p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die primäre Analyse wird die Analyse über die Zeit als durchschnittliche Veränderung der Wahrnehmung der Symptome bis Woche 52 im Vergleich zur Baseline dargestellt. Für die Analyse über die Zeit wurden alle Beobachtungen im Zeitverlauf berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und einem Wert zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt nach Baseline tragen Daten zur Analyse bei. Der LS-Mittelwert und der Standardfehler sind für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Die ergänzende Analyse stellt den Vergleich zwischen dem aktiven Komparator (Tolterodin) und dem Vibegron-Behandlungsarm zum Zeitpunkt Woche 52 dar. Dabei wurde die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline herangezogen. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Auswertung der Daten mit LOCF als Sensitivitätsanalyse verwendet. Dabei wurde für Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 der Wert mittels LOCF imputiert. Dieses Analysemodell enthält die Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht.</p>

<p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Responderanalysen wurden gemäß den Anforderungen des IQWiG post-hoc durchgeführt [78]</p> <p>Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verbesserung, Veränderungen von 15 Punkten und mehr als Verschlechterung gewertet. Angegeben wird das geschätzte RR mit 95 %-KI. Ergänzend wurde zudem das OR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet. Die OR, RR und RD wurden stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich).</p>
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS = Least squares; OAB-q LF = Overactive bladder questionnaire long form; OR = Odds Ratio; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; ÜAB = Überaktive Blase</p>

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Abweichungen zwischen der Größe der FAS-Ext 52 Wochen-Population und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [78]. Die Berichterstattung war daher

ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential betreffen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
 - Ergänzende Analyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
- Responderanalysen zur Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Verbesserung im Symptom Bother Score (Veränderung von -15 Punkte und weniger)
 - Verschlechterung im Symptom Bother Score (Veränderung von 15 Punkte und mehr)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) - Über die Zeit^c							
174	49,9 (24,00)	-24,8 (1,36)	136	49,0 (20,66)	-21,2 (1,47)	-3,69 [-7,00; -0,38] 0,0291	-0,25 [-0,48; -0,03]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; OAB-q = Fragebogen zur überaktiven Blase (OAB-q LF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) (Veränderung zu Baseline)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) - Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
164	49,9 (23,97)	-27,3 (1,60)	134	49,3 (20,70)	-23,9 (1,72)	-3,42 [-7,52; 0,69] 0,1024	-0,19 [-0,42; 0,04]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; OAB-q = Fragebogen zur überaktiven Blase (OAB-q LF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

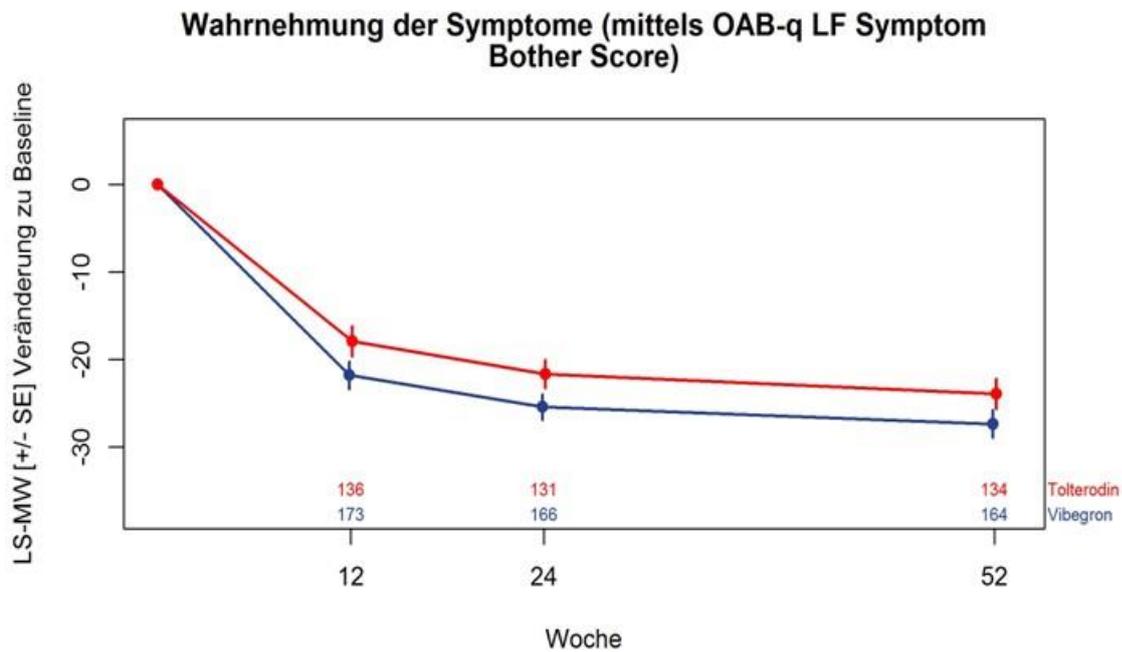


Abbildung 4-10: Verlaufskurve für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler
Quelle: [22]

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) - Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
170 [6 (3,5)]	49,6 (23,93)	-27,3 (1,58)	136 [2 (1,5)]	49,0 (20,66)	-23,8 (1,71)	-3,45 [-7,49; 0,60] 0,0944	-0,19 [-0,42; 0,03]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Verbesserung im Symptom Bother Score						
52	121/166 (72,9)	87/134 (64,9)	1,12 [0,97; 1,30]	1,43 [0,87; 2,37]	0,08 [-0,03; 0,18]	0,1595
Verschlechterung im Symptom Bother Score						
52	5/166 (3,0)	5/134 (3,7)	0,79 [0,23; 2,68]	0,78 [0,22; 2,77]	-0,01 [-0,05; 0,03] ^b	0,6936
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verbesserung, Veränderungen von 15 Punkten und mehr als Verschlechterung gewertet. Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Modell ohne Kovariate Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunkts Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)

Der Endpunkt Wahrnehmung der Symptome wurde über die Subskala des OAB-q LF, dem Symptom Bother Score, ermittelt. Insgesamt war die Rücklaufquote für den Symptom Bother Score des OAB-q LF zu den Studienvisiten mit mehr als 80 % hoch (siehe Anhang 4-G). Die primäre Analyse basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-49 dargestellt. Abbildung 4-10 stellt die Verlaufskurve der Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) dar.

Unter Vibegron zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Symptom Bother Scores über die Zeit im Vergleich mit Tolterodin (LS-MW Vibegron: -24,8; SE = 1,36; LS-MW Tolterodin: -21,2; SE = 1,47; LS-MWD: -3,69; 95 %-KI: [-7,00; 0,38]; $p = 0,0291$). Die signifikante Reduktion im Symptom Bother Score zugunsten von Vibegron weist auf eine spürbare Verbesserung für die Patienten in der Wahrnehmung der Symptome hin, welche zügig nach Behandlungsbeginn bemerkbar ist und langfristig bis zu Woche 52 anhält (Abbildung 4-10 und Anhang 4-G).

Die ergänzende Analyse, die Veränderung der Wahrnehmung der Symptome zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, weist auf eine Verbesserung durch Vibegron gegenüber Tolterodin hin, ist jedoch nicht signifikant (Tabelle 4-50). Die Reduktion des Symptom Bother Score betrug -27,3 Punkte (SE = 1,60) für Vibegron und -23,9 (SE = 1,72) für Tolterodin im Vergleich zur Baseline. Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin ergibt sich eine SMD nach Hedges' g von -0,19 (95 %-KI: [-0,42; 0,04]; $p = 0,1024$). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von LOCF bestätigt diesen Trend einer verstärkten Reduktion des Symptom Bother Scores unter Vibegron-Behandlung (Tabelle 4-51).

Die Responderanalysen sind in Tabelle 4-52 dargestellt und zeigen sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung im Symptom Bother Score. Eine Verbesserung zu Woche 52 im Symptom Bother Score konnte unter Vibegron bei 121 Patienten (72,9 %) häufiger nachgewiesen werden als unter Tolterodin bei 87 Patienten (64,9 %) (RR = 1,12; 95 %-KI: [0,97; 1,30]; $p = 0,1595$). Eine Verschlechterung trat in beiden Behandlungsarmen ähnlich selten auf: Unter Vibegron verschlechterte sich der Symptom Bother Score bei 5 Patienten (3 %), unter Tolterodin war dies bei 5 Patienten (3,7 %) der Fall (RR = 0,79, 95 %-KI: [0,23; 2,68]; $p = 0,6936$).

Zusammengefasst zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vibegron hinsichtlich der Reduktion des Symptom Bother Scores über die Zeit bis Woche 52. Dies drückt sich in einer zügig verbesserten Wahrnehmung der Symptome für die Patienten unter Vibegron nach Behandlungsbeginn aus und bleibt bis Behandlungsende spürbar. Unter den Respondern finden sich mehr Patienten im Vibegron-Behandlungsarm, welche eine Verbesserung im Symptom Bother Score erreichen, als im Tolterodin-Behandlungsarm.

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

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustands wurde die 7-stufige Skala des PGIC herangezogen [102].</p> <p>Der Patient schätzte die globale Veränderung des Gesundheitszustandes im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 7-teiligen Skala ein (von 1 [viel besser] bis 7 [viel schlechter]).</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erhebung des PGIC erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten 8 und 11 [102].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Für die primäre Analyse wird die FAS-Ext 52 Wochen-Population herangezogen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Responderanalysen wurden gemäß den Anforderungen des IQWiG post-hoc durchgeführt [78].</p> <p>Skalenwerte des PGIC von 1 (viel besser) bis 3 (ein bisschen besser) wurden als Verbesserung gewertet, Werte von 5 (ein bisschen schlechter) bis 7 (viel schlechter) wurden als Verschlechterung gewertet. Angegeben wird das geschätzte OR mit 95 %-KI. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet.</p> <p>Ergänzend wurde zudem das RR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Die OR, RR und RD wurden stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich).</p>
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; ÜAB = Überaktive Blase</p>	

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Abweichungen zwischen der Größe der FAS-Ext 52 Wochen-Population und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential betreffen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Responderanalysen Veränderung des Globalen Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Verbesserung (1 [viel besser] bis 3 [ein bisschen besser])
 - Verschlechterung (5 [ein bisschen schlechter] bis 7 [viel schlechter])

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Globalen Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Globaler Patienteneindruck der Veränderung, Verbesserung						
52	140/166 (84,3)	112/134 (83,6)	1,02 [0,93; 1,12]	1,02 [0,55; 1,92]	0,01 [-0,07; 0,10]	0,9230
Globaler Patienteneindruck der Veränderung, Verschlechterung						
52	5/166 (3,0)	2/134 (1,5)	2,15 [0,42; 10,86]	2,16 [0,41; 11,38]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,3652
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Skalenwerte des PGIC von 1 (viel besser) bis 3 (ein bisschen besser) wurden als Verbesserung gewertet, Werte von 5 (ein bisschen schlechter) bis 7 (viel schlechter) wurden als Verschlechterung gewertet. Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunkts Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)

Insgesamt war die Rücklaufquote für den PGIC zu den Studienvisiten mit mehr als 80 % hoch (siehe Anhang 4-G). Die Ergebnisse der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechterung des globalen Patienteneindruck der Veränderung sind in Tabelle 4-55 dargestellt. Die Analyse zur Verbesserung im globalen Patienteneindruck der Veränderung zeigt, dass sehr viele Patienten eine Verbesserung erfuhren (140 Patient [84,3 %] im Vibegron-Behandlungsarm; 112 Patienten [83,6 %] im Tolterodin-Behandlungsarm) und es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin gibt ($p = 0,9230$). Eine Verschlechterung trat in beiden Behandlungsarmen ähnlich selten auf: Unter Vibegron verschlechterte sich der globale Patienteneindruck der Veränderung bei 5 Patienten (3,0 %), unter Tolterodin war dies bei 2 Patienten (1,5 %) der Fall (siehe Tabelle 4-55).

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

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) – RCT

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustands wurde die 4-stufige Skala des PGIS herangezogen [102].</p> <p>Der Patient schätzte die globale Veränderung des Gesundheitszustandes im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 4-teiligen Skala ein (von 1 [keine Symptome] bis 4 [schwere Symptome])</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erhebung des PGIS erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten 8 und 11 [102].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Für die primäre Analyse wird die FAS-Ext 52 Wochen-Population herangezogen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Responderanalysen wurden gemäß den Anforderungen des IQWiG post-hoc durchgeführt [78].</p> <p>Veränderungen des PGIS von höchstens -1 wurden als Verbesserung gewertet, Werte von mindestens 1 wurden als Verschlechterung gewertet. Angegeben wird das geschätzte OR mit 95 %-KI. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet.</p> <p>Ergänzend wurde zudem das RR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Die OR, RR und RD wurden stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich).</p>
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; ÜAB = Überaktive Blase</p>	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Abweichungen zwischen der Größe der FAS-Ext 52 Wochen-Population und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential betreffen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Responderanalysen Veränderung des Globalen Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Verbesserung (Veränderung von höchstens -1)
 - Verschlechterung (Veränderung von mindestens 1)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung im Globalen Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) (Responderanalysen)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere, Verbesserung						
52	123/166 (74,1)	87/134 (64,9)	1,13 [0,97; 1,32]	1,54 [0,93; 2,53]	0,09 [-0,02; 0,19]	0,0923
Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere, Verschlechterung						
52	4/166 (2,4)	4/134 (3,0)	0,79 [0,20; 3,09]	0,78 [0,19; 3,21]	-0,01 [-0,04; 0,03] ^b	0,7561
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Veränderungen des PGIS von höchstens -1 wurden als Verbesserung gewertet, Werte von mindestens 1 wurden als Verschlechterung gewertet.</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten OAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>b: Modell ohne Kovariate</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunkts Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)

Insgesamt war die Rücklaufquote für den PGIS zu den Studienvisiten mit mehr als 80 % hoch (siehe Anhang 4-G). Die Ergebnisse der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechterung des globalen Patienteneindruck der Symptomschwere sind in Tabelle 4-58 dargestellt. Die Analyse zur Verbesserung im globalen Patienteneindruck der Symptomschwere zeigt, dass sehr viele Patienten eine Verbesserung erfuhren (123 Patient [74,1 %] im Vibegron-Behandlungsarm; 87 Patienten [64,9 %] im Tolterodin-Behandlungsarm). Ein numerischer Vorteil für Vibegron in der Verbesserung des globalen Eindrucks der Symptomschwere ist zu verzeichnen. Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin gibt liegt kein signifikanter Unterschied vor (RR = 1,13; 95 %-KI: [0,97; 1,32]; p = 0,0923). Eine Verschlechterung trat in beiden Behandlungsarmen ähnlich selten auf: Unter Vibegron verschlechterte sich der globale Patienteneindruck der Symptomschwere bei 4 Patienten (2,4 %), unter Tolterodin war dies bei 4 Patienten (3,0 %) der Fall (siehe Tabelle 4-55).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) – RCT

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) – RCT

Studie	Operationalisierung
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Der OAB-qLF ist ein individuell angewandter, krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands bei Patienten mit dem Syndrom der ÜAB. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im OAB-q LF über die vier Domänen Krankheitsbewältigung (8 Items), Betroffenheit (7 Items), Schlaf (5 Items) und soziale Einschränkung (5 Items) sowie einen daraus abgeleiteten Gesamtscore (Total Health-Related Quality of Life, HRQoL) abgebildet [64]. Der OAB-q LF erfasst mittels des Symptom Bother Score die Wahrnehmung der Symptome. Demnach wird dieser Score der Dimension Morbidität zugeordnet.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erhebung des OAB-q LF Fragebogens erfolgte bei der Baseline-Visite, zu Visite 6 sowie zu den Visiten 8 und 11 [102].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Für die primäre Analyse wird die FAS-Ext 52 Wochen-Population herangezogen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p><u>Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zur Baseline</u></p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die primäre Analyse wird die Analyse über die Zeit als durchschnittliche Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 52 im Vergleich zur Baseline dargestellt. Für die Analyse über die Zeit wurden alle Beobachtungen im Zeitverlauf berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und einem Wert zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt nach Baseline tragen Daten zur Analyse bei. Der LS-Mittelwert und der Standardfehler sind für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Die ergänzende Analyse stellt den Vergleich zwischen dem aktiven Komparator (Tolterodin) und dem Vibegron-Behandlungsarm zum Zeitpunkt Woche 52 dar. Dabei wurde die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline herangezogen. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine Auswertung der Daten mit LOCF als Sensitivitätsanalyse verwendet. Dabei wurde für Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 der Wert mittels LOCF imputiert. Dieses Analysemodell enthält die Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht.</p>

<p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Responderanalysen wurden gemäß den Anforderungen des IQWiG post-hoc durchgeführt [78]</p> <p>Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verschlechterung, Veränderungen von 15 Punkten und mehr als Verbesserung gewertet. Angegeben wird das geschätzte RR mit 95 %-KI. Ergänzend wurde zudem das OR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet. Die OR, RR und RD wurden stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich) berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (weiblich, männlich).</p>
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; HRQoL = Health-Related Quality of Life; KI = Konfidenzintervall; LS = Least squares; OAB-q LF = Overactive bladder questionnaire long form; OR = Odds Ratio; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; ÜAB = Überaktive Blase</p>

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Abweichungen zwischen der Größe der FAS-Ext 52 Wochen-Population und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur

Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential betreffen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) werden für die Studie RVT-901-3004 folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels OAB-q LF) (Veränderung zu Baseline) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Durchschnittliche Veränderung zu Baseline über die Zeit
 - Ergänzende Analyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52
 - Sensitivitätsanalyse: Veränderung zu Baseline zu Woche 52 mit LOCF
- Responderanalysen zur Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels OAB-q LF) basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population
 - Verbesserung (Veränderung von 15 Punkte und mehr)
 - Verschlechterung (Veränderung von -15 Punkten und weniger)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels OAB-q LF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
OAB-q LF - Subskala Krankheitsbewältigung - Über die Zeit^c							
174	56,4 (30,86)	22,0 (1,52)	136	59,7 (27,41)	20,6 (1,64)	1,41 [-2,29; 5,11] 0,4543	0,09 [-0,14; 0,31]
OAB-q LF - Subskala Betroffenheit - Über die Zeit^c							
174	60,1 (30,94)	21,2 (1,37)	136	62,7 (27,50)	19,7 (1,48)	1,43 [-1,91; 4,78] 0,4002	0,10 [-0,13; 0,32]
OAB-q LF - Subskala Schlaf - Über die Zeit^c							
174	58,8 (31,48)	17,9 (1,52)	136	58,1 (26,87)	16,0 (1,63)	1,90 [-1,79; 5,58] 0,3117	0,12 [-0,11; 0,34]
OAB-q LF - Subskala Soziale Einschränkung - Über die Zeit^c							
174	74,3 (30,35)	14,0 (1,02)	136	78,0 (25,02)	13,2 (1,10)	0,85 [-1,65; 3,35] 0,5039	0,08 [-0,15; 0,30]
OAB-q LF - Gesamtscore - Über die Zeit^c							
174	61,5 (29,01)	19,4 (1,28)	136	63,9 (24,01)	17,9 (1,37)	1,44 [-1,66; 4,55] 0,3617	0,10 [-0,12; 0,33]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; OAB-q = Fragebogen zur überaktiven Blase (Langform [OAB-q LF]); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	n ^a	MW (SD) bei Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
OAB-q LF - Subskala Krankheitsbewältigung - Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
164	56,3 (31,22)	25,3 (1,74)	134	59,8 (27,59)	22,2 (1,87)	3,10 [-1,34; 7,53] 0,1704	0,16 [-0,07; 0,39]
OAB-q LF - Subskala Betroffenheit - Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
164	60,0 (31,18)	24,3 (1,51)	134	62,5 (27,63)	21,6 (1,62)	2,71 [-1,09; 6,50] 0,1617	0,16 [-0,07; 0,39]
OAB-q LF - Subskala Schlaf - Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
164	58,5 (31,52)	19,7 (1,75)	134	57,8 (26,82)	18,7 (1,89)	1,02 [-3,46; 5,50] 0,6534	0,05 [-0,18; 0,28]
OAB-q LF - Subskala Soziale Einschränkung - Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
164	74,1 (30,69)	16,1 (1,14)	134	78,0 (25,13)	14,6 (1,22)	1,48 [-1,40; 4,36] 0,3123	0,12 [-0,11; 0,35]
OAB-q LF - Gesamtscore - Zum Zeitpunkt Woche 52^c							
164	61,3 (29,27)	22,1 (1,43)	134	63,8 (24,13)	19,8 (1,55)	2,29 [-1,36; 5,93] 0,2179	0,14 [-0,09; 0,37]
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; OAB-q = Fragebogen zur überaktiven Blase (Langform [OAB-q LF]); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zum Zeitpunkt Woche.</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>c: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt.</p> <p>Quelle: [22, 23]</p>							

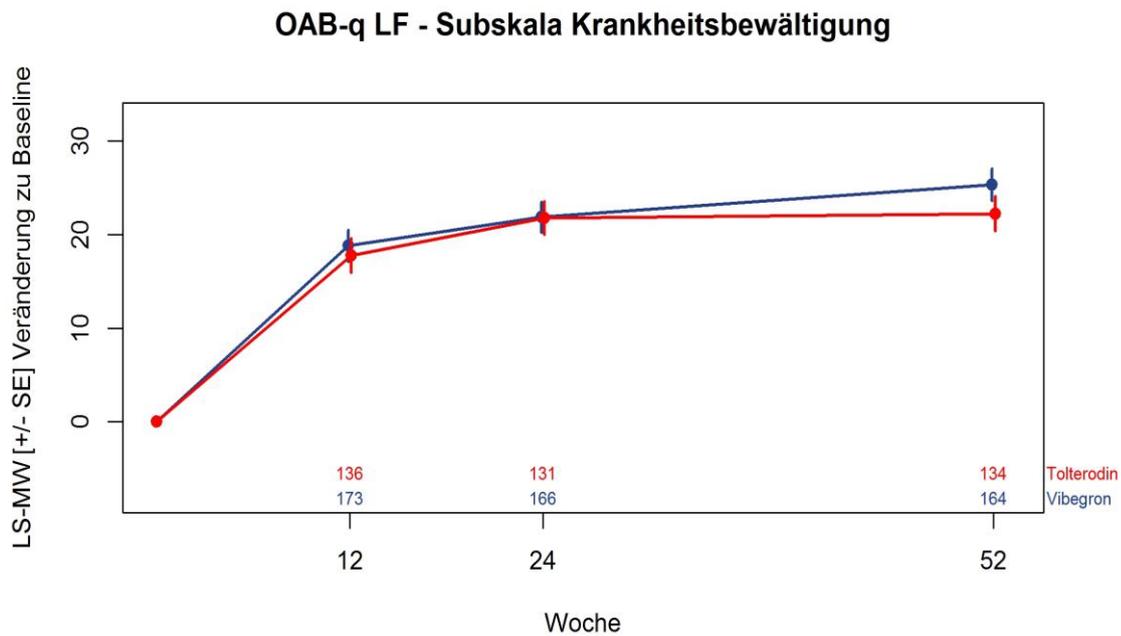


Abbildung 4-11: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Krankheitsbewältigung", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

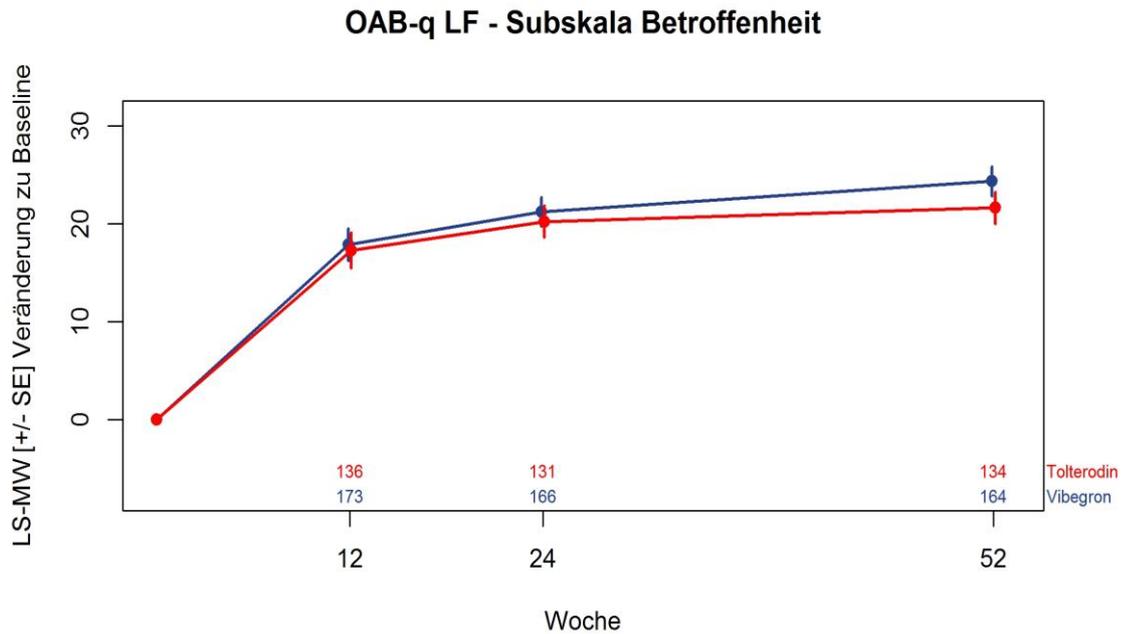


Abbildung 4-12: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Betroffenheit", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

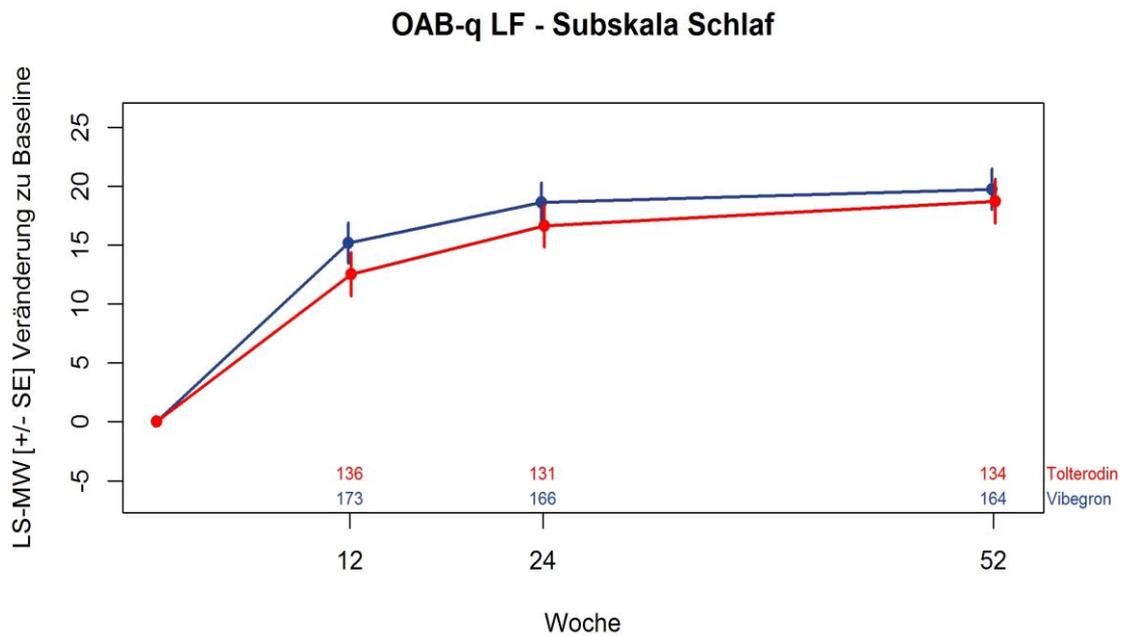


Abbildung 4-13: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Schlaf", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

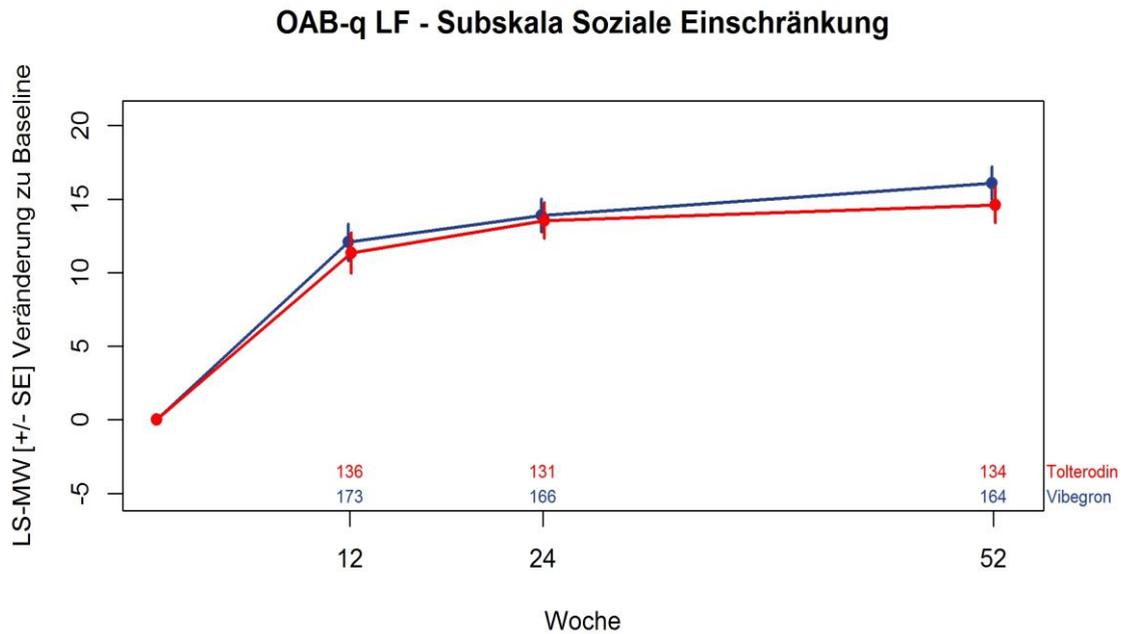


Abbildung 4-14: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Subskala Soziale Einschränkung", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

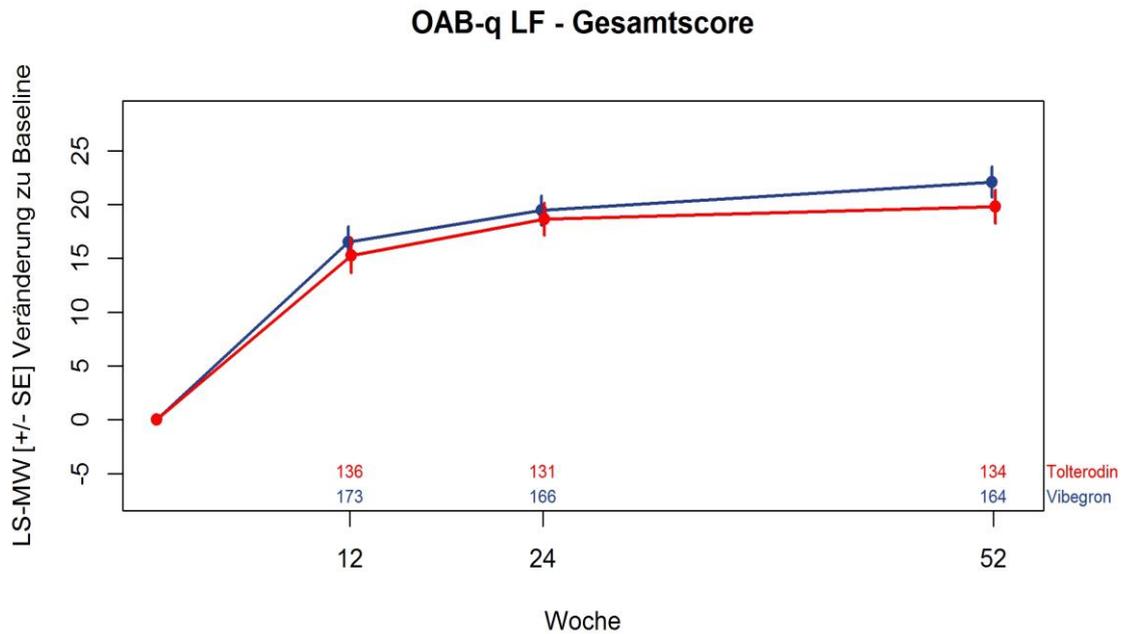


Abbildung 4-15: Verlaufskurve für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) - Gesamtscore", aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

FAS-Ext = Full analysis set extension; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler

Quelle: [22]

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) (LOCF)" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=176)			Tolterodin (N=136)			Vibegron vs. Tolterodin	
n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	n ^a [n imp. (%)]	MW (SD) bei BL	LS-MW (SE) Verände- rung zu BL	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]
OAB-q LF - Subskala Krankheitsbewältigung - Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
170 [6 (3,5)]	56,6 (30,91)	25,2 (1,72)	136 [2 (1,5)]	59,7 (27,41)	22,2 (1,86)	2,99 [-1,39; 7,36] 0,1802	0,15 [-0,07; 0,38]
OAB-q LF - Subskala Betroffenheit - Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
170 [6 (3,5)]	60,3 (30,83)	24,2 (1,49)	136 [2 (1,5)]	62,7 (27,50)	21,6 (1,61)	2,66 [-1,08; 6,40] 0,1631	0,16 [-0,07; 0,39]
OAB-q LF - Subskala Schlaf - Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
170 [6 (3,5)]	59,2 (31,50)	19,6 (1,73)	136 [2 (1,5)]	58,1 (26,87)	18,5 (1,87)	1,10 [-3,33; 5,52] 0,6261	0,06 [-0,17; 0,28]
OAB-q LF - Subskala Soziale Einschränkung - Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
170 [6 (3,5)]	74,5 (30,33)	16,0 (1,12)	136 [2 (1,5)]	78,0 (25,02)	14,6 (1,21)	1,39 [-1,45; 4,22] 0,3369	0,11 [-0,12; 0,34]
OAB-q LF - Gesamtscore - Zum Zeitpunkt Woche 52 (LOCF)							
170 [6 (3,5)]	61,8 (28,99)	22,0 (1,42)	136 [2 (1,5)]	63,9 (24,01)	19,8 (1,53)	2,23 [-1,36; 5,83] 0,2220	0,14 [-0,09; 0,37]
<p>BL = Baseline; FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten, auf denen die Analyse beruht; n imp. = Anzahl Patienten mit Imputation (LOCF); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt Woche 52 (gegebenenfalls imputiert durch LOCF).</p> <p>b: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: [22]</p>							

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels OAB-q LF) (Responderanalysen)" (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

Woche	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ^a
Verbesserung in der Krankheitsbewältigung						
52	104/166 (62,6)	76/134 (56,7)	1,14 [0,95; 1,38]	1,26 [0,79; 2,02]	0,06 [-0,05; 0,17]	0,3257
Verschlechterung in der Krankheitsbewältigung						
52	7/166 (4,2)	11/134 (8,2)	0,49 [0,20; 1,24]	0,48 [0,18; 1,28]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,1305
Verbesserung in der Betroffenheit						
52	94/166 (56,6)	72/134 (53,7)	1,06 [0,87; 1,30]	1,10 [0,69; 1,75]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,6889
Verschlechterung in der Betroffenheit						
52	4/166 (2,4)	9/134 (6,7)	0,35 [0,11; 1,13]	0,34 [0,10; 1,12]	-0,04 [-0,09; 0,01] ^b	0,0609
Verbesserung im Schlaf						
52	94/166 (56,6)	72/134 (53,7)	1,06 [0,87; 1,30]	1,11 [0,70; 1,75]	0,03 [-0,09; 0,14]	0,6552
Verschlechterung im Schlaf						
52	15/166 (9,0)	8/134 (6,0)	1,58 [0,69; 3,60]	1,62 [0,66; 3,97]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,2944
Verbesserung in der sozialen Einschränkung						
52	67/166 (40,4)	48/134 (35,8)	1,13 [0,84; 1,50]	1,19 [0,74; 1,91]	0,04 [-0,07; 0,15]	0,4667
Verschlechterung in der sozialen Einschränkung						
52	6/166 (3,6)	5/134 (3,7)	0,98 [0,31; 3,12]	0,98 [0,29; 3,30]	-0,00 [-0,04; 0,04] ^b	0,9715
Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gesamt						
52	92/166 (55,4)	68/134 (50,8)	1,10 [0,89; 1,35]	1,18 [0,74; 1,87]	0,04 [-0,07; 0,15]	0,4860
Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gesamt						
52	6/166 (3,6)	4/134 (3,0)	1,19 [0,34; 4,14]	1,19 [0,33; 4,33]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,8008

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin			
Woche	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
<p>FAS-Ext = Full analysis set extension; KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Veränderungen im Vergleich zu Baseline von 15 Punkten und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 Punkten und weniger als Verschlechterung gewertet.</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten ÜAB-Typ und Geschlecht zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Modell ohne Kovariate Quelle: [22]</p>						

Zusammenfassung der Auswertungen des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Gesamtscore des OAB-q LF ermittelt. Dieser Score umfasst die vier Domänen Krankheitsbewältigung, Betroffenheit, Schlaf und soziale Einschränkung.

Insgesamt war die Rücklaufquote für den OAB-q LF zu den Studienvisiten mit mehr als 80 % hoch (siehe Anhang 4-G). Die primäre Analyse basierend auf der FAS-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-61 dargestellt. Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-15 stellen die Verlaufskurve der Einzeldomänen sowie des Gesamtscore des OAB-q LF dar.

In beiden Behandlungsarmen wurde der Gesamtscore sowie die Scores aller Einzeldomänen des OAB-q LF im Vergleich zur Baseline verbessert (siehe Tabelle 4-61), was einer besseren Lebensqualität entspricht. Der Durchschnitt des Gesamtscore lag im Vibegron-Behandlungsarm bei 61,5 Punkten (SD = 29,01) und verbesserte sich um 19,4 Punkten (SE = 1,28) von insgesamt 100 Punkten über die Zeit. Im Tolterodin-Behandlungsarm lag der Durchschnitt des Gesamtscores zu Baseline bei 63,9 Punkten (SD = 24,01) und verbesserte sich um 19,7 Punkte (siehe Tabelle 4-61).

Die ergänzende Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bestätigt die primäre Analyse (Tabelle 4-62). Der Gesamtscore verbesserte sich zu Woche 52 im Vergleich zur Baseline um 22,1 Punkte (SE = 1,43) im Vibegron-Behandlungsarm und um 19,8 Punkte (SE = 1,55) im Tolterodin-Behandlungsarm. Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin ergibt sich eine SMD nach Hedges' g von 0,14 (95 %-KI: [-0,09; 0,37]).

In den Responderanalysen der einzelnen Domänen und des Gesamtscore des OAB-q LF mit dem Kriterium Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigen sich numerische Vorteile für Vibegron im Vergleich zu Tolterodin (siehe Tabelle 4-64). Im Vibegron-Behandlungsarm hatten 92 Patienten (55,4 %) eine Verbesserung des Gesamtscore um ≥ 15 Punkte zu Woche 52

im Vergleich zu 68 Patienten (50,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 1,10; 95 %-KI: [0,89; 1,35]; p = 0,4860). Eine Verschlechterung im Gesamtscore trat in beiden Behandlungsarmen ähnlich selten auf: Unter Vibegron verschlechterte sich der Gesamtscore bei 6 Patienten (3,6 %), unter Tolterodin war dies bei 4 Patienten (3,0 %) der Fall (RR = 1,19; 95 %-KI: [0,34; 4,14]; p = 0,08008).

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

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung												
RVT-901-3004	<p>Erhebung</p> <p>Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Erfassung aller durch den Prüfarzt beobachteten gemeldeten UE fand zu jeder Studienvisite mittels eines eCRF statt. Falls nötig wurden dem Patienten weiterführende Fragen bezüglich des UEs gestellt. Ein UE war definiert als jegliches neues ungünstiges / unbeabsichtigtes Anzeichen / Symptom (einschließlich abnormaler Laborbefunde) oder die Diagnose / Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustandes. Es wurden alle UE erfasst, auch solche, die nicht mit der Behandlung in Verbindung standen. Jedes Ereignis, das auf ein Verfahren während der Studie zurückzuführen war, sollte als UE registriert werden [23]</p> <p>Die Schwere der UE wurde nach Beurteilung der Prüfarzte unterteilt [23]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grad</th> <th>Kriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 / Mild</td> <td>Asymptomatische oder leichte Symptome, nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt</td> </tr> <tr> <td>2 / Moderat</td> <td>Minimaler, lokaler oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>3 / Schwer</td> <td>Nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens</td> </tr> <tr> <td>4 / Lebensbedrohlich</td> <td>Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt</td> </tr> <tr> <td>5 / Tod</td> <td>Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</td> </tr> </tbody> </table> <p>SUE wurden folgendermaßen definiert [102]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatales UE - Lebensbedrohliches UE - UE erfordert eine Hospitalisierung oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt - UE führt zu einer anhaltenden oder in erheblichem Maße zu einer Behinderung oder Unfähigkeit - UE war eine angeborene Anomalie / ein Geburtsfehler - UE war ein medizinisch bedeutsames Ereignis, das nach angemessener medizinischer Bewertung den Patienten gefährdet haben könnte und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht haben könnte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern <p>Für alle UE und SUE wurde der Zusammenhang zur Studienmedikation überprüft. Die Prüfarzte wurden auch nachträglich aufgefordert, sich zur vermuteten Ursache des UE zu äußern, einschließlich des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Die folgenden Definitionen waren für den Zusammenhang zwischen dem UE und der Studienmedikation zu verwenden [102]:</p>	Grad	Kriterien	1 / Mild	Asymptomatische oder leichte Symptome, nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt	2 / Moderat	Minimaler, lokaler oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens	3 / Schwer	Nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens	4 / Lebensbedrohlich	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt	5 / Tod	Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses
Grad	Kriterien												
1 / Mild	Asymptomatische oder leichte Symptome, nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt												
2 / Moderat	Minimaler, lokaler oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens												
3 / Schwer	Nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens												
4 / Lebensbedrohlich	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt												
5 / Tod	Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses												

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Wahrscheinlich im Zusammenhang</u>: Ein klinisches Ereignis, einschließlich Anomalien bei Labortests, mit einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung des Arzneimittels, bei dem es unwahrscheinlich ist, dass es auf eine gleichzeitige Erkrankung oder andere Arzneimittel oder Chemikalien zurückzuführen ist, oder das auf eine klinisch vernünftige Reaktion bei erneuter Verabreichung (Re-Challenge) oder Entzug (De-Challenge) folgt. - <u>Möglicherweise im Zusammenhang</u>: Ein klinisches Ereignis, einschließlich einer Anomalie in einem Labortest, mit einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels, das aber auch durch eine gleichzeitige Erkrankung oder andere Arzneimittel oder Chemikalien erklärt werden könnte. Informationen über den Entzug der Studienmedikation können fehlen oder unklar sein. - <u>Nicht im Zusammenhang</u>: Ein klinisches Ereignis, einschließlich einer Anomalie bei einem Labortest, das in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels steht, der einen Kausalzusammenhang unwahrscheinlich macht und / oder bei dem andere Arzneimittel, Chemikalien oder die zugrunde liegende Krankheit eine plausible Erklärung liefern <p>Alle UE wurden unabhängig davon, ob sie mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen oder nicht, vollständig auf der Seite im eCRF und in der Patientenakte dokumentiert. Wurde ein Patient aufgrund eines UE von der Studie ausgeschlossen, musste der Hauptgrund für den Ausschluss (d. h. aufgrund eines UE) im eCRF vermerkt werden [23].</p> <p>AECIs, die auch die Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllen, müssen als SUE gemeldet werden.</p> <p>Zu den unerwünschten Ereignissen von klinischem Interesse für diese Studie gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potenzielle schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCE, Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events), die von einem unabhängigen externen Expertenausschuss für klinische Entscheidungen (CAC, clinical adjudication committee) gemäß den Definitionen der CAC-Charta in die folgenden Kategorien eingeteilt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tod oder ein Ereignis mit tödlichem Ausgang • Myokardinfarkt / Herzinfarkt • Zerebrovaskulärer Unfall / Schlaganfall • Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris / Schmerzen in der Brust • Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz • Koronare Revaskularisierung / Angioplastie / Stent - Bluthochdruck: <p>Ein UE aufgrund von Bluthochdruck sollte gemeldet werden und wurde wie folgt als AECl eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten ohne Bluthochdruck (durchschnittlicher SBP < 140 mmHg, DBP < 90 mmHg) zu Baseline, bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten, der Durchschnitt von drei systolischen Blutdruckwerten (SBP, systolic blood pressure) ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck (DBP, diastolic blood pressure) ≥ 90 mmHg (oder beides); bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten bei Patienten, die zu Baseline keinen Bluthochdruck hatten; oder, • Bei Patienten mit Bluthochdruck zu Baseline musste ein Anstieg im Vergleich zur Baseline bei zwei aufeinanderfolgende Visiten im Durchschnitt von drei SBP um ≥ 20 mmHg ODER DBP um ≥ 10 mmHg; • Beginn einer medikamentösen Behandlung des Bluthochdrucks oder Erhöhung der Dosis beim Patienten. - UE, die auf eine orthostatische Hypotonie hindeuteten, bestätigt durch orthostatische

Studie	Operationalisierung
	<p>Vitalzeichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE, die auf eine Zystitis oder eine Harnwegsinfektion hindeuteten. - Erhöhte AST- oder ALT-Laborwerte, die es erforderlich machten, dass das Studienmedikament vorübergehend nicht eingenommen oder dauerhaft abgesetzt werden musste. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Spontan gemeldete UE werden bei jedem Besuch aufgezeichnet. Der Prüfer oder das Prüfpersonal war dafür verantwortlich, Ereignisse zu erkennen, zu dokumentieren und zu melden, die der Definition von eines UE oder eines SUE entsprachen.</p> <p>UE wurden in einem Zeitraum zwischen dem Screening (Visite 1) bis zur letzten Follow-up-Visite (bis zu 393 oder Rücktritt + 28 (±3) Tage nach der letzten Dosis aufgezeichnet [102].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die statistischen Analysen basieren auf der SAF-Ext 52 Wochen-Population, basierend auf dem Sicherheits-Analyseset.</p> <p>Die UEs wurden gemäß MedDRA Version 20.1 in Systemorganklassen (SOK) und Preferred Terms (PT) klassifiziert [23].</p> <p>Im SAP war a priori eine zusammenfassende Auswertung der Anzahl und des Anteils der Patienten mit mindestens einem TEAE vorgesehen, nach SOK und PT [104]. Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde mit dem relativen Effektmaß RR, dem OR und RD und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. Der p-Wert (berechnet mittels CMH-Tests) wird angegeben. Wenn in einer Behandlungsgruppe 0 Ereignisse auftraten, wurde zum Zwecke der Berechnung des RR jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt.</p> <p>Für die Gesamtraten werden folgende Kategorien dargestellt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jegliche TEAE - Schwere TEAE gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt. - SUE - TEAE, die zum Therapieabbruch führten - TEAE mit Todesfolge - AECI nach Schweregrad - <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> - TEAE nach SOK / PT mit Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm - Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK / PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm - TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv) - AECI <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <p>Falls für ein UE kein Schweregrad und / oder keine Information bzgl. des Zusammenhangs mit der Studienmedikation angegeben wurde, wurde ein „worst case approach“ angewandt und der höchste Schweregrad ausgewählt bzw. ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen [23, 102].</p>

Studie	Operationalisierung
	AECI = unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CAC = Expertenausschuss für klinische Entscheidungen; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DBP = diastolischer Blutdruck; eCRF = elektronischer Prüfbogen; KI = Konfidenzintervall; MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; OR = Odds Ratio; PT = bevorzugter Begriff; RD = Risikodifferenz, RR = relatives Risiko; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SBP = systolischer Blutdruck; SOK = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RVT-901-3004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie RVT-901-3004 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Erhebung und Analyse des Endpunktes erfolgte im Rahmen der SUE (UE mit Todesfolge) auf Basis des SAF. Das SAF entspricht der gesamten SAF-Ext 52 Wochen-Population, da alle randomisierten Patienten dieser Populationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten. Es lag ein a priori definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [78]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse werden für die Studien RVT-901-3004 folgende Analysen basierend auf der SAF-Ext 52 Wochen-Population dargestellt:

- Gesamtraten
 - Jegliche TEAE
 - Schwere TEAE
 - Schwerwiegende TEAE (SUE)
 - Gesamtrate der Abbrüche wegen TEAE
 - AECI
- Weitere Analysen
 - TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten sind
 - Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm
 - TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv)
 - AECI differenziert nach Schweregrad

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)	Vibegron vs. Tolterodin			
Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Jegliche TEAE					
119/181 (65,8)	86/141 (61,0)	1,08 [0,91; 1,28]	1,23 [0,78; 1,94]	0,05 [-0,06; 0,15]	0,3797
Schwerwiegende TEAE (SUE)					
4/181 (2,2)	4/141 (2,8)	0,78 [0,20; 3,06]	0,77 [0,19; 3,15]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,7203
Schwere TEAE					
4/181 (2,2)	5/141 (3,5)	0,62 [0,17; 2,28]	0,61 [0,16; 2,33]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,4712
TEAE, die zum Therapieabbruch führten					
3/181 (1,7)	4/141 (2,8)	0,58 [0,13; 2,57]	0,58 [0,13; 2,62]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4722
TEAE mit Todesfolge					
0/181 (0,0)	0/141 (0,0)	0,78 [0,02; 39,08]	0,78 [0,02; 39,53]	-0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE = Treatment Emergent Adverse Events Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (ohne Strata). Quelle: [22]</p>					

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse – TEAE mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe oder bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse nach SOK" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)	Vibegron vs. Tolterodin			
Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
39/181 (21,6)	25/141 (17,7)	1,22 [0,77; 1,91]	1,27 [0,73; 2,23]	0,04 [-0,05; 0,13]	0,3953
SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
38/181 (21,0)	32/141 (22,7)	0,93 [0,61; 1,40]	0,91 [0,53; 1,54]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,7140
SOK Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
12/181 (6,6)	9/141 (6,4)	1,04 [0,45; 2,40]	1,04 [0,43; 2,55]	0,00 [-0,05; 0,06]	0,9292
SOK Untersuchungen					
14/181 (7,7)	11/141 (7,8)	0,99 [0,46; 2,12]	0,99 [0,44; 2,25]	-0,00 [-0,06; 0,06]	0,9823
SOK Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
12/181 (6,6)	6/141 (4,3)	1,56 [0,60; 4,05]	1,60 [0,58; 4,37]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,3582
SOK Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
16/181 (8,8)	9/141 (6,4)	1,38 [0,63; 3,04]	1,42 [0,61; 3,32]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,4145
SOK Erkrankungen des Nervensystems					
22/181 (12,2)	8/141 (5,7)	2,14 [0,98; 4,67]	2,30 [0,99; 5,34]	0,06 [0,00; 0,13]	0,0475
SOK Gefäßerkrankungen					
16/181 (8,8)	17/141 (12,1)	0,73 [0,38; 1,40]	0,71 [0,34; 1,46]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,3458

Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)	Vibegron vs. Tolterodin			
Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; OR = Odds Ratio; PT = MedDRA bevorzugter Begriff; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SOK = MedDRA Systemorganklasse</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>Es werden nur Endpunkte gezeigt, bei denen in mindestens einer Gruppe ≥ 10 % Ereignisse beobachtet wurden oder bei denen ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten ein Ereignis hatten.</p> <p>Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die SOK- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (ohne Strata).</p> <p>Quelle: [22]</p>					

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse nach PT" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population

Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)	Vibegron vs. Tolterodin			
Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
PT Diarrhoe					
12/181 (6,6)	4/141 (2,8)	2,34 [0,77; 7,09]	2,43 [0,77; 7,71]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,1208
PT Mundtrockenheit					
3/181 (1,7)	10/141 (7,1)	0,23 [0,07; 0,83]	0,22 [0,06; 0,82]	-0,05 [-0,10; -0,01]	0,0141
PT Kopfschmerz					
13/181 (7,2)	5/141 (3,5)	2,03 [0,74; 5,55]	2,10 [0,73; 6,05]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,1594
PT Hypertonie					
16/181 (8,8)	17/141 (12,1)	0,73 [0,38; 1,40]	0,71 [0,34; 1,46]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,3458
PT Nasopharyngitis					
10/181 (5,5)	8/141 (5,7)	0,97 [0,39; 2,40]	0,97 [0,37; 2,53]	-0,00 [-0,05; 0,05]	0,9541
PT Harnwegsinfektion					
10/181 (5,5)	13/141 (9,2)	0,60 [0,27; 1,33]	0,58 [0,24; 1,35]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,2022
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; OR = Odds Ratio; PT = MedDRA bevorzugter Begriff; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SOK = MedDRA Systemorganklasse</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>Es werden nur Endpunkte gezeigt, bei denen in mindestens einer Gruppe ≥ 10 % Ereignisse beobachtet wurden oder bei denen ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten ein Ereignis hatten.</p> <p>Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die SOK- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (ohne Strata).</p> <p>Quelle: [22]</p>					

4.3.1.3.1.9.2 Unerwünschte Ereignisse – Schwere und schwerwiegende TEAE mit Inzidenz \geq 5% in einem Studienarm

Unerwünschte Ereignisse – Schwere TEAE nach SOK

Keine Ergebnisse nach der 5 %-Regel.

Unerwünschte Ereignisse – Schwere TEAE nach PT

Keine Ergebnisse nach der 5 %-Regel.

Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE nach SOK

Keine Ergebnisse nach der 5 %-Regel.

Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE nach PT

Keine Ergebnisse nach der 5 %-Regel.

4.3.1.3.1.9.3 Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von TEAE

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOK" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)
Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)
SOK Herzerkrankungen	
0/181 (0,0)	1/141 (0,7)
SOK Augenerkrankungen	
0/181 (0,0)	1/141 (0,7)
SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)
SOK Untersuchungen	
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)
SOK Erkrankungen des Nervensystems	
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)
SOK Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
0/181 (0,0)	2/141 (1,4)
<p>m = Patienten mit Ereignis; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; PT = MedDRA bevorzugter Begriff; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SOK = MedDRA Systemorganklasse Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die SOK- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: [22]</p>	

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Analysen "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach PT" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)
Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)
PT Amnesie	
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)
PT Vorhofflimmern	
0/181 (0,0)	1/141 (0,7)
PT Kreatinin im Blut erhöht	
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)
PT Blutharnstoff erhöht	
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)
PT chronische Nierenerkrankung	
0/181 (0,0)	1/141 (0,7)
PT Obstipation	
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)
PT Trockenes Auge	
0/181 (0,0)	1/141 (0,7)
PT Haematurie	
0/181 (0,0)	1/141 (0,7)
<p>m = Patienten mit Ereignis; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; PT = MedDRA bevorzugter Begriff; SAF-Ext = Safety-Analysis-Set-Extension; SOK = MedDRA Systemorganklasse Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die SOK- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Quelle: [22]</p>	

4.3.1.3.1.9.4 Unerwünschte Ereignisse – AECI

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse" aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.

Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)	Vibegron vs. Tolterodin			
Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert^a
Jegliche AECI					
24/181 (13,3)	24/141 (17,0)	0,78 [0,46; 1,31]	0,75 [0,40; 1,38]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,3478
Schwerwiegende AECI					
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)	2,34 [0,10; 57,03]	2,35 [0,10; 58,17]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3774
Schwere AECI					
1/181 (0,6)	0/141 (0,0)	2,34 [0,10; 57,03]	2,35 [0,10; 58,17]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3774
AECI, die zum Therapieabbruch führten					
0/181 (0,0)	0/141 (0,0)	0,78 [0,02; 39,08]	0,78 [0,02; 39,53]	-0,00 [-0,00; 0,00]	n.b.
<p>AECI = Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (Adverse Events of Clinical Interest); KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SAF-Ext = Safety-Analysis-Set-Extension Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (ohne Strata). Quelle: [22]</p>					

4.3.1.3.1.9.5 Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – Zusammenfassung–RCT

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten

Die Auswertung der Gesamtraten für die SAF-Ext 52 Wochen-Population der Studie RVT-901-3004 ist zusammenfassend in Tabelle 4-67 dargestellt. Das Auftreten jeglicher TEAE ist im Vibegron-Behandlungsarm mit 119 Patienten (65,8 %) vergleichbar mit dem Tolterodin-Behandlungsarm mit 86 Patienten (61,0 %) (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,91; 1,28]; $p = 0,3797$).

Schwere TEAE traten in geringer Inzidenz auf: 4 Patienten (2,2 %) Vibegron-Behandlungsarm und 5 Patienten (3,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm. Der Vergleich von Vibegron zu Tolterodin weist keinen signifikanten Unterschied auf (RR = 0,62; 95 %-KI: [0,17; 2,28]; $p = 0,4712$).

Schwerwiegende TEAE traten ebenfalls nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf: 4 Patienten (2,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 4 Patienten (2,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm. Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin liegt kein signifikanter Unterschied vor (RR = 0,78; 95 %-KI: [0,20; 3,06]; $p = 0,7203$).

Hinsichtlich der Auswertung der schweren oder schwerwiegenden TEAE nach SOK und PT mit ≥ 5 % Inzidenz in einem Behandlungsarm wurde für keine SOK und keinen PT eine ≥ 5 % Inzidenz in der SAF-Ext 52 Wochen-Population erreicht.

TEAE, die zum Therapieabbruch führten, traten im Allgemeinen in einer geringen Inzidenz in der SAF-Ext 52 Wochen-Population in beiden Behandlungsarmen auf. Im Vibegron-Behandlungsarm wurde für 3 Patienten (1,7 %) und im Tolterodin-Behandlungsarm für 4 Patienten (2,8 %) TEAE, die zum Therapieabbruch führten, gemeldet (siehe Tabelle 4-67). Eine Übersicht der Inzidenz der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOK und PT sind in Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71 dargestellt.

Innerhalb der Studie RVT-901-3004 traten in der SAF-Ext 52 Wochen-Population keine Todesfälle auf.

Jegliche TEAE nach SOK und PT

Die Auswertung der TEAE nach SOK und PT mit ≥ 10 % Inzidenz in einem Behandlungsarm oder bei denen ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten ein Ereignis hatten der SAF-Ext 52 Wochen-Population ist in Tabelle 4-68 zusammengefasst. Die Analyse ergab eine ≥ 10 % Inzidenz in unterschiedlichen SOK, darunter am häufigsten in der SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit 39 Patienten (21,6 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 25 Patienten (17,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm. Die meisten dieser TEAE waren von nicht-schwerem Schweregrad. Weiterhin häufig wurden TEAE in der SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen beobachtet, mit 38 Patienten (21,0 %) im Vibegron-Behandlungsarm

und 32 Patienten (22,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm, welche ebenfalls in den meisten Fällen als nicht-schwer eingestuft wurden. Zudem wurden häufig TEAE in der SOK Erkrankungen des Nervensystems mit 22 Patienten (12,2%) im Vibegron-Behandlungsarm und 8 Patienten (5,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm gemeldet. Keine der Raten der TEAE nach SOK mit Ausnahme des SOK Erkrankungen des Nervensystems fiel im Vergleich zwischen Vibegron und Tolterodin statistisch signifikant aus (siehe Tabelle 4-68). Im Vergleich des Vibegron-Behandlungsarms zum Tolterodin-Behandlungsarm waren TEAE der SOK Erkrankungen des Nervensystems signifikant häufiger mit RR = 2,14 (95 %-KI: [0,98; 4,67]; p = 0,0475) gemeldet worden. Allerdings war dieser Effekt nicht durch einen PT getrieben (siehe Tabelle 4-69) und war somit nicht auf ein spezifisches Ereignis zurückzuführen. Zu den TEAE auf Ebene der PT, die unter TEAE nach SOK Erkrankungen des Nervensystems aufgeführt werden, zählen u.a. Kopfschmerzen, Schwindel, Migräne und Synkope. Lediglich das TEAE nach PT Kopfschmerzen ist mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe oder bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten. Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin lag kein signifikanter Unterschied für den Anteil Patienten mit TEAE nach PT Kopfschmerzen vor (RR = 0,04; 95 %-KI: [-0,01; 0,08]; p = 0,1594) (siehe Tabelle 4-69). In den Fachinformationen von Vibegron und Tolterodin werden Kopfschmerzen als häufige Nebenwirkung ($\geq 1/100$, $< 1/10$) angegeben [29, 33].

Zudem wurden häufig TEAE des PT Diarrhoe mit 12 Patienten (6,6 %) im Vibegron-Behandlungsarm im Vergleich zu 4 Patienten (2,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm sowie TEAE des PT Kopfschmerz mit 13 Patienten (7,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm und mit 5 Patienten (3,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm gemeldet (siehe Tabelle 4-69). Weiterhin wurden TEAE des PT Hypertonie mit 16 Patienten (8,8 %) im Vibegron-Behandlungsarm vs. 17 Patienten (12,1 %) im Tolterodin-Behandlungsarm sowie TEAE der PT Nasopharyngitis (10 Patienten [5,5 %] im Vibegron-Behandlungsarm vs. 8 Patienten [5,7 %] im Tolterodin-Behandlungsarm) und Harnwegsinfekt (10 Patienten [5,5 %] im Vibegron-Behandlungsarm vs. 13 Patienten [9,2 %] im Tolterodin-Behandlungsarm) gemeldet (siehe Tabelle 4-69).

Keine der Raten der TEAE nach PT mit Ausnahme des PT Mundtrockenheit fiel im Vergleich zwischen Vibegron und Tolterodin statistisch signifikant aus (siehe Tabelle 4-69).

Hinsichtlich der TEAE auf Ebene des PT zeigt sich für den PT Mundtrockenheit ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin. Im Vibegron-Behandlungsarm hatten 3 Patienten (1,7 %) dokumentierte Mundtrockenheit im Vergleich zu 10 Patienten (7,1 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 0,23; 95 %-KI: [0,07; 0,83]; p = 0,0141) (siehe Tabelle 4-69). Darüber hinaus liegt ein numerischer Vorteil für Vibegron hinsichtlich TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit 3 Patienten (1,7 %) im Vibegron-Behandlungsarm im Vergleich zu 4 Patienten (2,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm vor (RR = 0,58; 95 %-KI: [0,13; 2,57]; p = 0,4722) (siehe Tabelle 4-67). Die Häufigkeitsklassen der Nebenwirkungen werden nach der SPC-Guideline quantifiziert [32]. Bezüglich der TEAE auf Ebene des PT mit PT Mundtrockenheit ist eine Inzidenz von $< 1/10$ bis $\geq 1/100$ Patienten eine häufige Nebenwirkung, die unter der

Behandlung mit Vibegron bei signifikant weniger Patienten als unter Behandlung mit Tolterodin auftrat (siehe Tabelle 4-69). In der Fachinformation von Tolterodin wird aufgeführt, dass die Nebenwirkung Mundtrockenheit mit $\geq 1/10$ sehr häufig genannt wird [29]. Im Gegensatz dazu wird in der Fachinformation von Vibegron die Nebenwirkung Mundtrockenheit nicht aufgeführt [33].

Zusätzliche Erkenntnisse zum Auftreten von TEAE aus der Studie RVT-901-3003

Weitere Erkenntnisse zum Auftreten von TEAE können der Studie RVT-901-3003 entnommen werden. Die Patienten, die in die Studie RVT-901-3004 übergegangen sind, hatten zuvor die 12-wöchige Placebo- und aktiv-kontrollierte Phase 3 Studie RVT-901-3003 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vibegron abgeschlossen. Die Studie RVT-901-3003 wird im Rahmen dieses Nutzendossiers nicht dargestellt, da der Studienzeitraum für die Beurteilung Zusatznutzens im Kontext der frühen Nutzenbewertung zu kurz scheint. Für die Beurteilung der Verträglichkeit ist die Studie RVT-901-3003 insofern relevant, als eine größere Anzahl an Patienten eingeschlossen war als in der Studie RVT-901-3004; 545 Patienten haben mindestens eine Dosis Vibegron und 430 Patienten mindestens eine Dosis Tolterodin erhalten. Aufgrund der Systematik der Erhebung von unerwünschten Ereignissen sind die frühen Erhebungszeitpunkte von besonderer Relevanz, da spätere unerwünschte Ereignisse ggf. in den Auswertungen nicht mehr ausgewiesen werden können. Daher hat die Studie RVT-901-3003 eine hohe Bedeutung in Bezug auf die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse [34].

Insbesondere unter Berücksichtigung des TEAE nach PT Mundtrockenheit wird dies deutlich. Während der Studie RVT-901-3004 wurde das TEAE nach PT Mundtrockenheit bei signifikant weniger Patienten im Vergleich zu Tolterodin gemeldet: 28 von 430 Patienten (6,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm im Vergleich zu 9 von 545 Patienten (1,7 %) im Vibegron-Behandlungsarm. Darüber hinaus wurden in der Studie RVT-901-3003 im Tolterodin-Behandlungsarm für 4 Patienten (0,9 %) ein Therapieabbruch aufgrund von Mundtrockenheit verzeichnet. Im Vibegron-Behandlungsarm hingegen kam es bei keinem Patienten aufgrund von Mundtrockenheit zu einem Therapieabbruch [34].

Zusätzlich wurde in der Studie RVT-901-3003 für 35 Patienten (6,4 %) unter Vibegron vs. 25 Patienten (5,8 %) unter Tolterodin TEAE auf Ebene der SOK Erkrankungen des Nervensystem erfasst. Folglich sind TEAE nach SOK Erkrankungen des Nervensystem in der Studie RVT-901-3003 bei einer vergleichbaren Anzahl von Patienten in beiden Behandlungsarmen dokumentiert worden. Ferner traf dies auch für die Therapieabbrüche aufgrund von TEAE nach SOK Erkrankungen des Nervensystems (5 Patienten [0,9 %] unter Vibegron vs. 4 Patienten [0,9 %] unter Tolterodin) zu [34].

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

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Ethnie	Geschlecht	BPH	Vorherige Anticholi- nergika	Vorherige Beta-3 Agonisten	ÜAB-Typ
Gesamtüberlebens							
RVT-901-3004 ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Symptome des Syndroms der ÜAB: Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Symptome des Syndroms der ÜAB: Veränderung der Episoden mit imperativem Harndrang							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Symptome des Syndroms der ÜAB: Veränderung der Nykturiefrequenz							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Symptome des Syndroms der ÜAB: Veränderung der Miktionsfrequenz							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Ethnie	Geschlecht	BPH	Vorherige Anticholi- nergika	Vorherige Beta-3 Agonisten	ÜAB-Typ
Gesamtinkontinenz							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Wahrnehmung der Symptomschwere (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Globaler Patienteneindruck der Veränderung							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse							
RVT-901-3004 ^a	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Da für die Studie RVT-901-3004 keine Subgruppen präspezifiziert wurden, wurden die Subgruppen gemäß des SAP der Studie RVT-901-3003 berücksichtigt.</p> <p>BPH = Benigne Prostatahyperplasie; EQ-5D-VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire; OAB-q LF = Overactive bladder questionnaire long form; ÜAB = Überaktive Blase</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RVT-901-3004

Endpunkt Studie	Alters-kategorie 1	Alters-kategorie 2	Alters-kategorie 3 ^a	Ethnie	Geschlecht	BPH	Vorherige Anticholinergika	Vorherige Beta-3 Agonisten	ÜAB-Typ
Gesamtüberleben									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden – Responder Reduktion um ≥ 50 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,9267	0,9831	-	0,2193	0,3121	0,3228	0,4845	0,8547	0,1584
Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden – Responder Reduktion um = 100 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,7222	0,7665	-	0,2442	0,6611	0,4007	0,7126	0,9316	0,2683
Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden – Responder Zunahme um > 0 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,4610	0,7162	-	0,9577	0,7743	-	0,0166	0,7621	0,3674
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Dranginkontinenz-Episoden – Responder Reduktion um ≥ 75 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,4100	0,8591	-	0,3330	0,5644	0,3414	0,9317	0,2586	0,9816
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Dranginkontinenz-Episoden – Responder Reduktion um = 100 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,3836	0,1457	-	0,6131	0,8517	0,9508	0,6814	0,5552	0,6110
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Dranginkontinenz-Episoden – Responder Zunahme um > 0 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,6176	0,7713	-	0,1714	0,4605	-	0,0094	0,5916	0,5420
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Episoden mit imperativem Harndrang – Responder Reduktion um ≥ 50 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,8391	0,7664	-	0,7981	0,7544	0,6555	0,9046	0,4503	0,6957
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Episoden mit imperativem Harndrang – Responder Reduktion um = 100 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,1319	0,2400	-	0,7809	0,9042	-	0,2985	0,3022	0,3114

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alters-kategorie 1	Alters-kategorie 2	Alters-kategorie 3 ^a	Ethnie	Geschlecht	BPH	Vorherige Anticholinergika	Vorherige Beta-3 Agonisten	ÜAB-Typ
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Episoden mit imperativem Harndrang – Responder Zunahme um > 0 %									
FAS-Ext 52 Wochen	n.b.	0,8189	-	0,8554	0,4771	-	0,1353	0,1536	0,8691
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Miktionsfrequenz – Responder Reduktion um < 8 pro 24									
FAS-Ext 52 Wochen	0,3654	0,9238	-	0,6313	0,3590	0,9038	0,7937	0,8964	0,8937
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Nykturie-Episoden – Responder Reduktion um = 100 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,4272	0,3650	-	0,4501	0,2009	-	0,4965	0,7560	0,7638
Symptome des Syndroms des ÜAB-Syndroms: Nykturie-Episoden – Responder Zunahme um > 0 %									
FAS-Ext 52 Wochen	0,3821	0,6702	-	0,0760	0,2658	0,4059	0,8376	0,3694	0,4517
Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) – Responder Verbesserung									
FAS-Ext 52 Wochen	0,3298	0,7270	-	0,6046	0,7713	0,5273	0,7189	0,2686	0,4514
Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) – Responder Verschlechterung									
FAS-Ext 52 Wochen	-	0,8613	-	0,7507	0,9797	-	0,6731	0,2772	0,8988
Wahrnehmung der Symptomschwere (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) – Responder Verbesserung									
FAS-Ext 52 Wochen	0,2309	0,0335	-	0,9027	0,8019	0,0551	0,5553	0,4235	0,4356
Wahrnehmung der Symptomschwere (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) – Responder Verschlechterung^a									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) – Responder Verbesserung									
FAS-Ext 52 Wochen	-	0,0225	-	0,8456	0,4028	0,7699	0,4216	-	0,1324
Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) – Responder Verschlechterung^a									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) – Responder Verbesserung									
FAS-Ext 52 Wochen	0,6461	0,5046	-	0,6233	0,0687	0,9786	0,1993	0,8741	0,4143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alters-kategorie 1	Alters-kategorie 2	Alters-kategorie 3 ^a	Ethnie	Geschlecht	BPH	Vorherige Anticholinergika	Vorherige Beta-3 Agonisten	ÜAB-Typ
Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS) – Responder Verschlechterung^a									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) (Gesamtscore) – Responder Verbesserung									
FAS-Ext 52 Wochen	0,2971	0,0489	-	0,6798	0,7941	0,2672	0,1048	0,2624	0,2996
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) (Gesamtscore) – Responder Verschlechterung^a									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche TEAE									
FAS-Ext 52 Wochen	0,7220	0,3055	-	0,6561	0,1123	0,0278	0,3056	0,9207	0,6360
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: schwer^b									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE^b									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse – AECI									
FAS-Ext 52 Wochen	0,2291	0,0362	-	0,8542	0,0640	-	0,6305	0,7530	0,9039
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche TEAE – PT Mundtrockenheit									
FAS-Ext 52 Wochen	-	-	-	0,3390	0,2557	-	-	0,5250	-
BPH = Benigne Prostatahyperplasie; EQ-5D-VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire; OAB-q LF = Overactive bladder questionnaire long form; ÜAB = Überaktive Blase; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere.									
a: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder keine Subgruppe mit mindestens 10 Ereignissen.									
b: Die Ereignisraten in den jeweiligen Behandlungsgruppen liegen bei < 5 %. Daher wird auf die Darstellung dieser Analysen in Anhang 4-G verzichtet.									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Vorgehen zur Interpretation

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden Interaktionstests für alle per SAP für die Studie RVT-901-3003 prädefinierten Subgruppen für die patientenrelevanten Endpunkte für die FAS-Ext 52 Wochen-Population dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Da für die Studie RVT-901-3004 keine Subgruppen präspezifiziert wurden, wurden die Subgruppen gemäß des SAP der Studie RVT-901-3003 berücksichtigt. Es werden zur Interpretation der Ergebnisse folgende Aspekte berücksichtigt:

- Konsistenz der signifikanten Interaktionsterme übergreifend über die Endpunkte
- Gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenkategorien
- Verfügbare Informationen (z. B. Interpretierbarkeit der Ergebnisse auf Basis der Patientenzahl)

In Tabelle 4-75 sind die Anzahl der durchgeführten Interaktionstests pro Studie angegeben.

Tabelle 4-75: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie RVT-901-3004)

RVT-901-3004	Endpunktkategorie		
	Responder ^a	Verträglichkeit ^b	Gesamt
Anzahl Endpunkte	19	5	24
Anzahl Subgruppen	9	9	18
Maximale Anzahl möglicher Subgruppenanalysen ^c	342	90	432
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^e	134	18	152
Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	1,00	0,60	1,00
Anzahl falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	6,7	0,9	7,6
a: Umfasst Analysen aller binären Endpunkte in den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität. b: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen. c: Nicht auswertbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn in einer Subgruppen insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in keiner der Subgruppen mind. 10 Ereignisse beobachtet wurden.			

Für die Studie RVT-901-3004 ergeben sich insgesamt 342 auf Basis der Fallzahlen interpretierbaren Einzeltests (siehe Tabelle 4-75). Das *a priori* geplante zweiseitige 5 %-Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist damit nicht mehr gegeben, sondern die Wahrscheinlichkeit entspricht einem Niveau von 100 %. Daher ist bei Betrachtung zur Konsistenz eines Subgruppeneffektes über die Endpunkte hinweg ausschließlich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einer möglichen Effektmodifikation auszugehen. Zudem ist die Voraussetzung für die Interpretierbarkeit eines Ergebnisses, dass die Anzahl der Patienten pro Subgruppe bzw. Ereignisse pro Subgruppe ausreichend groß ausfällt. Es wurde anhand der Ergebnisse der interpretierbaren Interaktionstests geprüft, bei welchen Subgruppen sich eine überzufällige Häufung signifikanter Interaktionstests ergibt. Eine Auswertung nach Endpunktkategorie und Studie ist in Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-76: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests nach Subgruppen (Studie RVT-901-3004)

Subgruppen	Anzahl Tests			Anzahl positiver Interaktionstests			Anzahl falsch positiver Tests	Sub-gruppe mit überzufälliger Häufung
	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt		
Alterskategorie 1	15	2	0	0	0	0	0,9	nein
Alterskategorie 2	18	2	1	3	1	4	1,0	ja
Alterskategorie 3	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Ethnie	18	3	0	0	0	0	1,1	nein
Geschlecht	18	3	0	0	0	0	1,1	nein
BPH	12	1	1	0	1	1	0,7	nein
Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten	18	2	0	2	0	2	1,0	ja
Vorherige Einnahme von Beta-3 Agonisten in den letzten 12 Monaten	17	3	0	0	0	0	1,0	nein
ÜAB-Typ	18	2	0	0	0	0	1,0	nein
Summe	134	18	152	5	2	7	7,6	-

BPH = Benigne Prostatahyperplasie; ÜAB = Überaktive Blase.
a: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 oder über die Zeit.
b: Umfasst Analysen aller binären Endpunkte in den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität.
c: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen.
d: Nicht auswertbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn in einer Subgruppen insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in keiner der Subgruppen mind. 10 Ereignisse beobachtet wurden.

Als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation in der der FAS-Ext 52 Wochen-Population der Studie RVT-901-3004 wurden die Subgruppen Alterskategorie 2 (< 65, ≥ 65 Jahre), BPH (mit, ohne) und Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten (ja, nein) identifiziert (siehe Tabelle 4-76).

Nach Identifikation einer überzufälligen Häufung wurden die Ergebnisse auf Konsistenz, d.h. hinsichtlich eines einheitlichen Musters (u.a. gleichgerichtete Effekte) geprüft.

Signifikante Interaktionstests

Alterskategorie 2 (< 65, ≥ 65 Jahre)

Für die Subgruppe Alterskategorie 2 (< 65, ≥ 65 Jahre) sind insgesamt 4 Interaktionstests signifikant. Dabei zeigen sich bei den Endpunkten Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score), bei der Veränderung des Globalen Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels OAB-q LF) jeweils bei den Responderanalysen zur Verbesserung signifikante Interaktionstests (siehe Tabelle 4-79, Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81). Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Interaktionstest für die Subgruppe Alterskategorie 2 (< 65, ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche AECI ein signifikanter Interaktionstest (siehe Tabelle 4-83).

Insgesamt ist damit keine systematische Effektmodifikation durch die Alterskategorie 2 auf Basis der signifikanten Interaktionstests ableitbar, da lediglich 4 von 18 durchgeführten Interaktionstests einen signifikanten Interaktionstest aufweisen (siehe Tabelle 4-76).

BPH (mit, ohne), nur männliche Patienten

Für die Subgruppe BPH (mit, ohne), nur männliche Patienten ist 1 Interaktionstests basierend auf den Analysen der Studie RVT-901-3004 signifikant. Es zeigt sich ein signifikanter Interaktionstest für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten für jegliche TEAE (siehe Tabelle 4-82). Insgesamt lässt sich auf Basis des positiven Interaktionstests kein systematischer Effekt ableiten.

Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten (ja, nein)

Für die Subgruppe Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten (ja, nein) gab es 2 Endpunkte mit signifikantem Interaktionstest. Dabei zeigen sich bei den Endpunkten Symptome des ÜAB-Syndroms: Dranginkontinenz-Episoden bei der Responderanalysen mit Zunahme der Dranginkontinenz-Episoden um > 0 % sowie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten signifikante Interaktionstests Ansonsten sind keine Interaktionstests (siehe Tabelle 4-77 und Tabelle 4-78). Insgesamt sind die positiven Interaktionstests daher nicht als systematische Effektmodifikation zu bewerten.

Detallierte Darstellung der signifikanten Subgruppen

Nachfolgend werden die Subgruppenanalysen der positiven Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtinkontinenz, Symptome des ÜAB-Syndroms, Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB q LF Symptom Bother Score), Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) sowie Unerwünschte Ereignisse dargestellt. Die weiteren Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Endpunkt Morbidität: Gesamtinkontinenz – RCT

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Zunahme der Gesamtinkontinenz-Episoden > 0 % – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin				
Subgruppen- Kategorie	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert^a	p-Wert Interaktion^b
Veränderung der Gesamtinkontinenz-Episoden, Zunahme der Episoden; Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten							
Nein	7/127 (5,5)	13/107 (12,2)	0,45 [0,19; 1,10]	0,42 [0,16; 1,10]	-0,07 [-0,14; 0,01]	0,0710	0,0166
Ja	10/25 (40,0)	2/13 (15,4)	2,60 [0,67; 10,15]	3,67 [0,67; 20,19]	0,25 [-0,03; 0,52]	0,1265	
KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: p-Wert des Tests auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link. Quelle: Anhang 4-G							

Endpunkt Morbidität: Symptome des ÜAB-Syndroms – Dranginkontinenz-Episoden

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Zunahme der Dranginkontinenz-Episoden > 0 % – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin				
Subgruppen- Kategorie	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p- Wert^a	p-Wert Interaktion^b
Veränderung der Dranginkontinenz-Episoden, Zunahme der Episoden; Vorherige Einnahme von Anticholinergika in den letzten 12 Monaten							
Nein	8/127 (6,3)	12/107 (11,2)	0,56 [0,24; 1,32]	0,53 [0,21; 1,35]	-0,05 [-0,12; 0,02]	0,1812	0,0094
Ja	10/25 (40,0)	1/13 (7,7)	5,20 [0,74; 36,31]	8,00 [0,89; 71,58]	0,32 [0,08; 0,56]	0,0398	
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>b: p-Wert des Tests auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>							

Endpunkt Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB q LF Symptom Bother Score)

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Verbesserung im Symptom Bother Score – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin				
Subgruppen- Kategorie	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p- Wert^a	p-Wert Interaktion^b
Verbesserung im Symptom Bother Score; Alterskategorie 2							
<65 Jahre	52/81 (64,2)	49/72 (68,1)	0,94 [0,75; 1,18]	0,84 [0,43; 1,65]	-0,04 [-0,19; 0,11]	0,6162	0,0335
≥65 Jahre	69/85 (81,2)	38/62 (61,3)	1,32 [1,06; 1,65]	2,72 [1,29; 5,74]	0,20 [0,05; 0,35]	0,0077	
KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verbesserung gewertet. Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: p-Wert des Tests auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link. Quelle: Anhang 4-G							

Endpunkt Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Veränderung des Globalen Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC) (Responderanalysen)" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Globaler Patienteneindruck der Veränderung, Verbesserung – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin				
Subgruppen- Kategorie	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert^a	p-Wert Interaktion^b
Globaler Patienteneindruck der Veränderung, Verbesserung; Alterskategorie 2							
<65 Jahre	65/81 (80,2)	64/72 (88,9)	0,90 [0,79; 1,03]	0,51 [0,20; 1,27]	-0,09 [-0,20; 0,03]	0,1437	0,0225
≥65 Jahre	75/85 (88,2)	48/62 (77,4)	1,14 [0,98; 1,33]	2,19 [0,90; 5,32]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,0808	
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung zum Zeitpunkt; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Skalenwerte des PGIC von 1 (viel besser) bis 3 (ein bisschen besser) wurden als Verbesserung gewertet. Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt. Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: p-Wert des Tests auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link. Quelle: Anhang 4-G</p>							

Endpunkt Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF) zum Zeitpunkt 52 Wochen – Verbesserung im Gesamtscore – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=176)	Tolterodin (N=136)	Vibegron vs. Tolterodin				
Subgruppen- Kategorie	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p- Wert^a	p-Wert Interaktion^b
Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gesamt; Alterskategorie 2							
<65 Jahre	41/81 (50,6)	41/72 (56,9)	0,89 [0,66; 1,19]	0,78 [0,41; 1,47]	-0,06 [-0,22; 0,09]	0,4350	0,0489
≥65 Jahre	51/85 (60,0)	27/62 (43,5)	1,38 [0,99; 1,92]	1,94 [1,00; 3,78]	0,16 [0,00; 0,33]	0,0492	
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase</p> <p>Veränderungen im Vergleich zu Baseline von 15 Punkten und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 Punkten und weniger als Verschlechterung gewertet.</p> <p>Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt.</p> <p>Als Analysepopulation wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population genutzt.</p> <p>a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>b: p-Wert des Tests auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>							

Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse" zum Zeitpunkt 52 Wochen – Gesamtraten aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)	Vibegron vs. Tolterodin				
Subgruppen- Kategorie	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p- Wert^a	p-Wert Interaktion^b
Jegliche TEAE; Benigne Prostatatahyperplasie (BPH), nur männliche Patienten							
Nein	13/25 (52,0)	17/21 (81,0)	0,64 [0,42; 0,99]	0,25 [0,07; 0,98]	-0,29 [-0,55; -0,03]	0,0422	0,0278
Ja	12/16 (75,0)	4/8 (50,0)	1,50 [0,71; 3,17]	3,00 [0,50; 17,95]	0,25 [-0,16; 0,66]	0,2305	
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten in der Subgruppe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt. Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: p-Wert des Tests auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link. Quelle: Anhang 4-G</p>							

Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – AECI

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Überblick über die Analysen "Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse" zum Zeitpunkt 52 Wochen – AECI – aus RCT (Studie RVT-901-3004) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Ext 52 Wochen-Population.

	Vibegron (N=181)	Tolterodin (N=141)	Vibegron vs. Tolterodin				
Subgruppen- Kategorie	Patienten mit Ereignis m/n (%)	Patienten mit Ereignis m/n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p- Wert^a	p-Wert Interaktion^b
Jegliche AECI; Alterskategorie 2							
<65 Jahre	12/88 (13,6)	7/78 (9,0)	1,52 [0,63; 3,67]	1,60 [0,60; 4,30]	0,05 [-0,05; 0,14]	0,3478	0,0362
>=65 Jahre	12/93 (12,9)	17/63 (27,0)	0,48 [0,25; 0,93]	0,40 [0,18; 0,91]	-0,14 [-0,27; - 0,01]	0,0270	
<p>KI = Konfidenzintervall; m = Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Population; n = Anzahl Patienten in der Subgruppe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; ÜAB = Überaktive Blase Den Auswertungen liegt ein logistisches Regressionsmodell zugrunde. Zur Verbesserung der Modellstabilität wurden die Kovariaten nicht berücksichtigt. Als Analysepopulation wurde die SAF-Ext 52 Wochen-Population genutzt. a: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: p-Wert des Tests auf Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit binomialer Wahrscheinlichkeitsfunktion und log-Link. Quelle: Anhang 4-G</p>							

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokoll und SAP	Studienregistereinträge	Publikationen
RVT-901-3004	Studienbericht [23]	Studienprotokoll: [102] SAP: [104]	[89, 90, 98-100]	[41, 91-97]
EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; SAP = Statistical Analysis Plan; WHO = World Health Organization				

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung der Ergebnissicherheit sind gemäß IQWiG-Methodenpapier mindestens zwei unabhängig voneinander durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikantem Ergebnis als Anforderung für die Aussagesicherheit eines Belegs genannt. Liegt eine mäßige Ergebnissicherheit vor, ist ein Hinweis ableitbar.

Im vorliegenden Nutzendossier wird der patientenrelevante Zusatznutzen von Vibegron zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms gegenüber der zVT unter Auswahl von Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid bewertet.

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

Die interne Validität der Studie RVT-901-3004 war gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert mittels IxRS nach ÜAB-Typ und Geschlecht. Insgesamt waren die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-12).

Für die 52 Wochen-Population der Studie RVT-901-3004 gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer waren zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Darüber hinaus ist die Studie RVT-901-3004 für die 52 Wochen-Population endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet. Alle zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Von einer

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie RVT-901-3004 zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-95.

Der Nachweis der höheren Wirksamkeit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin ergibt sich aus den folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Morbidität
 - Gesamtinkontinenz-Episoden
 - Symptome des ÜAB-Syndroms
 - Dranginkontinenz-Episoden
 - Nykturie-Episoden
 - Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score [mittels OAB-q LF])

- Verträglichkeit
 - Behandlungsbedingte Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE, Treatment emergent adverse event] nach Preferred Term [PT] Mundtrockenheit

Bei diesen Endpunkten wurde jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vibegron gegenüber Tolterodin gezeigt.

Die primären Analysen der Veränderung der Morbiditätsendpunkte Gesamtinkontinenz und Symptome des ÜAB-Syndroms mit Dranginkontinenz und Nykturie zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline werden im Folgenden präsentiert (siehe Tabelle 4-95). Darüber hinaus werden die Sensitivitätsanalysen der Veränderung zum Zeitpunkt Woche 52 im Vergleich zur Baseline mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) dargestellt.

Da das ÜAB-Syndrom eine chronische Erkrankung darstellt, welche typischerweise eine langfristige Behandlung notwendig macht und entsprechend bei der medikamentösen Behandlung eine hohe Therapiersistenz und -adhärenz erfordert [21], entspricht die primäre Analyse des patientenberichteten Endpunkts Wahrnehmung der Symptome (Symptom Bother Score [mittels OAB-q LF]) einer Analyse über die Zeit (siehe Tabelle 4-95). Ein rasches Ansprechen und eine kontinuierliche Verbesserung der Wahrnehmung der Symptome ist für die Therapieadhärenz von großer Bedeutung.

Für den Verträglichkeitsendpunkt TEAE nach PT Mundtrockenheit wurde eine Analyse der Anzahl Patienten mit TEAE nach PT Mundtrockenheit im Vibegron-Behandlungsarm im Vergleich zum Tolterodin-Behandlungsarm durchgeführt (siehe Tabelle 4-95).

Tabelle 4-95: Übersicht über die im Dossier dargestellten Endpunkte – Studie RVT-901-3004

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

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a		Tolterodin ^a		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	101/152 (66,5)		76/120 (63,3)		1,07 [0,92; 1,25]	0,3787	↔
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	78/152 (51,3)		57/120 (47,5)		1,11 [0,92; 1,34]	0,2489	↔
Anteil Patienten mit Reduktion Zunahme > 0 %	18/152 (11,8)		13/120 (10,8)		1,04 [0,53; 2,02]	0,9742	↔
Nykturiefrequenz							
	n ^b	LS-MW (SE)	n ^b	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline ^d	152	-0,6 (0,07)	120	-0,5 (0,08)	-0,13 [-0,32; 0,07] 0,2019	-0,16 [-0,40; 0,08]	↔
Veränderung zu Baseline (LOCF) ^e	168	-0,6 (0,07)	135	-0,4 (0,08)	-0,15 [-0,33; 0,04] 0,1225	-0,18 [-0,41; 0,05]	
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	40/152 (26,3)		24/120 (20,0)		1,34 [0,86; 2,09]	0,1753	↔
Anteil Patienten mit Zunahme > 0 %	19/152 (12,5)		25/120 (20,8)		0,56 [0,33; 0,97]	0,0458	Gering
Episoden mit imperativem Harndrang							
	n ^b	LS-MW (SE)	n ^b	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline ^d	152	-3,4 (0,34)	120	-3,2 (0,37)	-0,15 [-1,07; 0,77] 0,7491	-0,04 [-0,28; 0,20]	↔

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a		Tolterodin ^a		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n	LS-MW (SE)	n	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline (LOCF) ^e	168	-3,4 (0,34)	135	-3,2 (0,37)	-0,16 [-1,06; 0,74] 0,7206	-0,04 [-0,27; 0,19]	
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	75/152 (49,3)		63/120 (52,5)		0,93 [0,74; 1,17]	0,5178	↔
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	13/152 (8,6)		14/120 (11,7)		0,68 [0,33; 1,38]	0,2816	↔
Anteil Patienten mit Zunahme > 0 %	32/152 (21,1)		22/120 (18,3)		1,13 [0,69; 1,84]	0,6102	↔
Miktionsfrequenz							
	n ^b	LS-MW (SE)	n ^b	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Veränderung zu Baseline ^d	152	-2,4 (0,24)	120	-2,0 (0,26)	-0,43 [-1,06; 0,20] 0,1829	-0,16 [-0,40; 0,08]	↔
Veränderung zu Baseline (LOCF) ^e	168	-2,4 (0,23)	135	-2,0 (0,26)	-0,48 [-1,09; 0,14] 0,1267	-0,18 [-0,40; 0,05]	
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit < 8 Miktionen über 24 h	73/152 (48,0)		56/120 (46,7)		1,06 [0,82; 1,36]	0,7398	↔
Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)							
	n ^h	LS-MW (SE)	n ^h	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit ⁱ	176	3,9 (0,82)	136	3,6 (0,88)	0,25 [-1,73; 2,23] 0,8051	0,03 [-0,20; 0,25]	↔

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a		Tolterodin ^a		Vibegron vs. Tolterodin		Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ^j	39/166 (23,5)		27/134 (20,1)		1,16 [0,75; 1,78]	0,5248	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ^j	8/166 (4,8)		8/134 (6,0)		0,80 [0,31; 2,07]	0,6360	↔
Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)							
	n ^h	LS-MW (SE)	n ^h	LS-MW (SE)	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^c	Unterschied SMD [95 %-KI]	
Analyse über die Zeit ⁱ	174	-24,8 (1,36)	136	-21,2 (1,47)	-3,69 [-7,00; -0,38] 0,0291	-0,25 [-0,48; -0,03]	↔
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ^k	121/166 (72,9)		87/134 (64,9)		1,12 [0,97; 1,30]	0,1595	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ^k	5/166 (3,0)		5/134 (3,7)		0,79 [0,23; 2,68]	0,6936	↔
Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)							
	Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		Patienten mit Ereignis m/n ^f (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert ^g	
Anteil Patienten mit Verbesserung ^l	140/166 (84,3)		112/134 (83,6)		1,02 [0,93; 1,12]	0,9230	↔
Anteil Patienten mit Verschlech- terung ^l	5/166 (3,0)		2/134 (1,5)		2,15 [0,42; 10,86]	0,3652	↔

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

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

Dimension Endpunkt	Vibegron ^a	Tolterodin ^a	Vibegron vs. Tolterodin	Ausmaß des Zusatz- nutzens
<p>b: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt für die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>c: p-Wert des Typ 3 F-Tests für den festen Effekt Behandlungsgruppe.</p> <p>d: Patienten mit Wert zu Baseline und zum Zeitpunkt 52 Wochen.</p> <p>e: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt 52 Wochen (gegebenenfalls imputiert durch LOCF). Für die Imputation wurden für Patienten, die zum Zeitpunkt 52 Wochen keinen Wert hatten, Werte ab Woche 24 nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben.</p> <p>f: Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und Beobachtung zum Zeitpunkt.</p> <p>g: p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>h: Die Anzahl der Beobachtungen n entspricht der Anzahl Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einer weiteren Beobachtung für die Auswertung des Zeitverlaufs.</p> <p>i: Alle Beobachtungen im Zeitverlauf werden für die Analyse berücksichtigt, d.h. alle Patienten mit Wert zu Baseline und mindestens einem weiteren Zeitpunkt tragen Daten zur Analyse bei.</p> <p>j: Veränderungen im Vergleich zu Baseline um 15 % der Spannweite und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 % der Spannweite und weniger als Verschlechterung gewertet.</p> <p>k: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von -15 Punkten und weniger wurden als Verbesserung, Veränderungen von 15 Punkten und mehr als Verschlechterung gewertet.</p> <p>l: Skalenwerte des PGIC von 1 (viel besser) bis 3 (ein bisschen besser) wurden als Verbesserung gewertet, Werte von 5 (ein bisschen schlechter) bis 7 (viel schlechter) wurden als Verschlechterung gewertet.</p> <p>m: Veränderungen des PGIS von höchstens -1 wurden als Verbesserung gewertet, Werte von mindestens 1 wurden als Verschlechterung gewertet.</p> <p>n: Veränderungen im Vergleich zu Baseline von 15 Punkten und mehr wurden als Verbesserung, Veränderungen von -15 Punkten und weniger als Verschlechterung gewertet.</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>Quelle: [22]</p>				

Schlussfolgerungen zum Nutzen und Zusatznutzen

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

Gesamtinkontinenz

Die Gesamtinkontinenz stellt ein sehr belastendes patientenrelevantes Symptom dar [4, 7]. In der Studie RVT-901-3004 war die Gesamtinkontinenz als ungewollter Urinverlust jeglichen Grundes definiert [23]. Unter Vibegron zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der durchschnittlichen Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h mit standardisierter Mittelwertsdifferenz (SMD, standardized mean difference) nach Hedges' $g = -0,32$ (95 %-KI: [-0,56; -0,08]; $p = 0,0092$) über die 52-wöchige Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-95). Zu Baseline wurden durchschnittlich 3,1 Gesamtinkontinenz-Episoden ($SD = 3,16$) im Vibegron-Behandlungsarm und 2,9 Gesamtinkontinenz-Episoden ($SD = 2,67$) im Tolterodin-Behandlungsarm erfasst (siehe Tabelle 4-19). Im Vibegron-Behandlungsarm lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -2,1 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h ($SE = 0,14$). Im Tolterodin-Behandlungsarm hingegen lag die durchschnittliche Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline bei -1,6 Gesamtinkontinenz-Episoden / 24 h ($SE = 0,16$) (siehe Tabelle 4-95). Ferner wurde

eine Reduktion von 100 % zu Woche 52 bei 61 Patienten (40,1 %) im Vibegron-Behandlungsarm im Unterschied zu 38 Patienten (31,7 %) im Tolterodin-Behandlungsarm erreicht (RR = 1,25; 95 %-KI: [0,90; 1,74]; p = 0,1758). Eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um ≥ 50 % konnte unter Vibegron im Vergleich zu Tolterodin verzeichnet werden (rRR = 0,83; 95 %-KI: [0,69; 1,01]; p = 0,0446) (siehe Tabelle 4-95). Dabei hatten im Vibegron-Behandlungsarm 103 Patienten (67,8 %) und im Tolterodin-Behandlungsarm 66 Patienten (55,0 %) eine Reduktion der Gesamtinkontinenz-Episoden um ≥ 50 %. Die Zunahme der Gesamtinkontinenz-Episoden um > 0 % war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar mit 17 Patienten (11,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 15 Patienten (12,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (siehe Tabelle 4-95).

Symptome des ÜAB-Syndroms

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

Dranginkontinenz

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

Eine vergleichbare Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden um 100 % zu Woche 52 war mit 78 Patienten (51,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 57 Patienten (47,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm zu verzeichnen (RR = 1,11; 95 %-KI: [0,92; 1,34]; p = 0,2489) (siehe Tabelle 4-95). Darüber hinaus wurden die Dranginkontinenz-Episoden zu Woche 52 um 75 % bei 101 Patienten (66,5 %) im Vibegron-Behandlungsarm und bei 76 Patienten (63,3 %) im Tolterodin-Behandlungsarm reduziert (RR = 1,07; 95 %-KI: [0,92; 1,25]; p = 0,3787) (siehe Tabelle 4-95). Hinsichtlich der Zunahme der Dranginkontinenz-Episoden um > 0 % waren beide Behandlungsarme vergleichbar mit 18 Patienten (11,8 %) im Vibegron-Behandlungsarm und 13 Patienten (10,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 1,04; 95 %-KI: [0,53; 2,02]; p = 0,9742) (siehe Tabelle 4-95).

Nykturie

Hinsichtlich des Symptoms der Nykturie konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vibegron gegenüber Tolterodin in der Zunahme der Nykturie-Episoden

um > 0 % beobachtet werden (RR = 0,56; 95 %-KI: [0,33; 0,97]; $p = 0,0458$) (siehe Tabelle 4-95). Im Vibegron-Behandlungsarm hatten signifikant weniger Patienten (19 Patienten [12,5 %]) eine Zunahme an Nykturie-Episoden als im Tolterodin-Behandlungsarm (25 Patienten [20,8 %]). Patienten unter Vibegron hatten ein um 44 % reduziertes Risiko einer Zunahme der Nykturie-Episoden zu verzeichnen.

In der Studie RVT-901-3004 traten zu Baseline durchschnittlich 1,4 Nykturie-Episoden (SD = 1,13) im Vibegron-Behandlungsarm und 1,5 Nykturie-Episoden (SD = 1,21) im Tolterodin-Behandlungsarm auf (siehe Tabelle 4-37). Im Vergleich von Vibegron zu Tolterodin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Nykturie-Episoden über 24 h mit SMD nach Hedges' $g = -0,13$ (95 %-KI: [-0,32; 0,07]; $p = 0,2019$) über die 52-wöchige Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-95). Eine Reduktion von 100 % zu Woche 52 konnte von 40 Patienten (26,3 %) im Vibegron-Behandlungsarm und von 24 Patienten (20,0 %) im Tolterodin-Behandlungsarm und damit bei mehr Patienten unter Vibegron erreicht werden (RR = 1,34; 95 %-KI: [0,86; 2,09]; $p = 0,1753$).

Wahrnehmung der Symptome

Anhand des Morbiditätsendpunktes Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score) ist eine kontinuierlich patientenberichtete sowie statistisch signifikante Reduktion der Wahrnehmung der Symptome über die Behandlungsdauer mit einer SMD nach Hedges' $g = -0,25$ (95 %-KI: [-0,48; -0,03]; $p = 0,0291$) zugunsten von Vibegron nachweisbar (siehe Tabelle 4-95). Eine Reduktion des Symptom Bother Score entspricht einer Verringerung der Wahrnehmung der Symptome, sodass ein geringerer Symptom Bother Score einer Verbesserung für den Patienten entspricht. Im Vibegron-Behandlungsarm wurde eine Veränderung des Symptom Bother Score im Behandlungsverlauf um -24,8 Punkte (SE = 1,36) im Vergleich zu Baseline erfasst. Demgegenüber war im Tolterodin-Behandlungsarm eine Veränderung des Symptom Bother Scores im Behandlungsverlauf um -21,2 Punkte (SE = 1,47) zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-49).

In den Responderanalysen zur Wahrnehmung der Symptome wurden Patienten als Responder gewertet, wenn der Symptom Bother Score gegenüber Baseline -15 Punkte (-15 % der Skalenspannweite) und weniger erreicht haben. Unter Vibegron erreichten 121 Patienten (72,9 %) eine Verbesserung, verglichen mit 87 Patienten (64,9 %) unter Tolterodin (RR = 1,12; 95 %-KI: [0,97; 1,30]; $p = 0,1595$). Die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung (Veränderungen von 15 Punkten und mehr) war in beiden Gruppen gering (jeweils 5 Patienten, 3,0 % vs. 3,7 %; RR = 0,79; 95 %-KI: [0,23; 2,68]; $p = 0,6936$).

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Vibegron zeigt in der Gesamtschau eine sehr gute Verträglichkeit. Das Auftreten jeglicher TEAE war im Vibegron-Behandlungsarm mit 119 Patienten (65,8 %) vergleichbar mit dem

Tolterodin-Behandlungsarm mit 86 Patienten (61,0 %) (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,91; 1,28]; $p = 0,3797$). Die gemeldeten TEAE waren zumeist von mildem Schweregrad.

Schwere TEAE traten in geringer Inzidenz auf. Im Vibegron-Behandlungsarm traten bei 4 Patienten (2,2 %) und im Tolterodin-Behandlungsarm traten bei 5 Patienten (3,5 %) schwere TEAE auf (RR = 0,62; 95 %-KI: [0,17; 2,28]; $p = 0,4712$) (siehe Tabelle 4-95). Ebenfalls traten schwerwiegende TEAE nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf (4 Patienten (2,2 %) im Vibegron-Behandlungsarm vs. 4 Patienten (2,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm; RR = 0,78; 95 %-KI: [0,20; 3,06]; $p = 0,7203$) (siehe Tabelle 4-95).

Hinsichtlich der Auswertung der schweren oder schwerwiegenden TEAE nach SOK und PT mit ≥ 5 % Inzidenz in einem Behandlungsarm wurde für keine SOK und keinen PT eine ≥ 5 % Inzidenz in der SAF-Ext 52 Wochen-Population erreicht.

Ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin zeigt sich für die TEAE auf Ebene des PT Mundtrockenheit. Im Vibegron-Behandlungsarm hatten 3 Patienten (1,7 %) dokumentierte Mundtrockenheit im Vergleich zu 10 Patienten (7,1 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 0,23; 95 %-KI: [0,07; 0,83]; $p = 0,0141$) (siehe Tabelle 4-95). Das signifikant und klinische relevant geringere Auftreten des TEAE PT Mundtrockenheit begründet allein schon einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Mundtrockenheit ist eine sehr häufige Nebenwirkung anticholinergere Medikamente wie z. B. Tolterodin, die zur Behandlung der überaktiven Blase eingesetzt werden [24-30]. In der Netzwerk-Meta-Analyse von Kessler et al. (2011) zur Bewertung unerwünschter Ereignisse bei der Behandlung des ÜAB-Syndroms mit anticholinergen Medikamenten konnte gezeigt werden, dass die Mundtrockenheit durchgängig die häufigste Beschwerde war [31]. Darüber hinaus wird auch in der Leitlinie *Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten* die Mundtrockenheit als „therapielimitierend bei geriatrischen Patienten“ ausgewiesen [14].

Ein numerischer Vorteil lag für Vibegron hinsichtlich TEAE, das zum Therapieabbruch führte mit 3 Patienten (1,7 %) im Vibegron-Behandlungsarm im Vergleich zu 4 Patienten (2,8 %) im Tolterodin-Behandlungsarm (RR = 0,58; 95 %-KI: [0,13; 2,57]; $p = 0,4722$) vor (Tabelle 4-67). Die Häufigkeitsklassen der Nebenwirkungen werden nach der Summary of product characteristics-Guideline (SmPC-Guideline) quantifiziert [32]. Bezüglich der TEAE auf Ebene des PT mit PT Mundtrockenheit ist eine Inzidenz von $< 1/10$ bis $\geq 1/100$ Patienten eine häufige Nebenwirkung, die unter der Behandlung mit Vibegron bei signifikant weniger Patienten als unter Behandlung mit Tolterodin auftrat (siehe Tabelle 4-95). In der Fachinformation von Tolterodin wird aufgeführt, dass die Nebenwirkung Mundtrockenheit mit $\geq 1/10$ sehr häufig genannt wird [29]. Im Gegensatz dazu wird in der Fachinformation von Vibegron die Nebenwirkung Mundtrockenheit nicht aufgeführt [33].

Eine deutliche Reduktion des Auftretens der TEAE nach PT mit PT Mundtrockenheit zeigt sich auch in der Studie RVT-901-3003. Während der Studie RVT-901-3003 wurden TEAE nach PT Mundtrockenheit bei weniger Patienten im Vergleich zu Tolterodin gemeldet: 28 von

430 Patienten (6,5 %) im Tolterodin-Behandlungsarm im Vergleich zu 9 von 545 Patienten (1,7 %) im Vibegron-Behandlungsarm. Darüber hinaus wurden in der Studie RVT-901-3003 im Tolterodin-Behandlungsarm für 4 Patienten (0,9 %) ein Therapieabbruch aufgrund von Mundtrockenheit verzeichnet. Im Vibegron-Behandlungsarm hingegen kam es bei keinem Patienten aufgrund von Mundtrockenheit zu einem Therapieabbruch [34].

Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine angemessene Verträglichkeit insbesondere hinsichtlich der Therapieadhärenz und -persistenz für die Behandlung des ÜAB-Syndroms von großer Bedeutung. Eine Studie von Benner *et al.* (2009) widmete sich mittels einer Screening-Umfrage den Gründen für Therapieabbrüche in der Behandlung mit Anticholinergika, welche überwiegend zur Behandlung des ÜAB-Syndroms eingesetzt werden. 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 [35].

Für Patienten mit dem ÜAB-Syndrom, bei denen eine nicht-medikamentöse Therapie keinen ausreichenden Erfolg erzielen konnte, sind medikamentöse Therapien angezeigt. Trotz ihrer Wirksamkeit in der Symptomreduktion sind hohe Abbruchraten ein Problem, da viele Patienten mangelnde Wirksamkeit oder Verträglichkeit beklagen [13]. 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 [36]. Darüber hinaus untersuchten Song *et al.* (2021) mittels einer Meta-Analyse die Gesamtpersistenzrate von ÜAB-Medikationen. Hier lag die Gesamtpersistenzrate nach 12 Monaten bei 21,8 % [37]

Gesamtschau

In der Gesamtschau wurde mit der Vibegron-Therapie zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms eine signifikante Reduktion der Gesamtinkontinenz- und Dranginkontinenz-Episoden im Vergleich zur Behandlung mit Tolterodin erreicht. Weiterhin kam es durch Vibegron zu einer signifikant geringeren Zunahme von Nykturie-Episoden. Darüber hinaus spiegelt sich die verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Vibegron sich auch bei der Betrachtung der Wahrnehmung der Symptome wider. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit wurden unter Vibegron signifikant weniger Patienten mit TEAE nach PT Mundtrockenheit dokumentiert als unter Tolterodin (siehe Tabelle 4-2).

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Dimension Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erwies sich die symptomatische Behandlung des ÜAB-Syndroms in der Studie RVT-901-3004 mit Vibegron und Tolterodin als gleichermaßen wirksam (siehe Tabelle 4-95).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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“ [2, 3]. Patienten mit dem ÜAB-Syndrom erfahren einen hohen Leidensdruck, da die Symptomatik des imperativen Harndrangs, der Dranginkontinenz, der Nykturie und der erhöhten Miktionsfrequenz eine hohe Belastung darstellt. Zugleich sind mit der Symptomatik negative Auswirkungen auf das Sozialleben, den Schlaf, die mentale Gesundheit, das Sexualleben, die Arbeitsproduktivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen verbunden [4-6]. 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 [21].

Mit Vibegron steht den Ärzten zur symptomatischen Behandlung des ÜAB-Syndroms eine neuartige Therapieoption zur Verfügung, die einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gegenüber Tolterodin aufweist.

In der Gesamtschau wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Therapie mit Vibegron im Vergleich zu Tolterodin

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen

ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen bei überaktiver Blase	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesministeriums der Justiz (BMJ), Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html#:~:text=\(3\)%20Der%20Nutzen%20eines%20Arzneimittels,Nebenwirkungen%20oder%20einer%20Verbesserung%20der](https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html#:~:text=(3)%20Der%20Nutzen%20eines%20Arzneimittels,Nebenwirkungen%20oder%20einer%20Verbesserung%20der), [Aufgerufen am: 18.02.2024]. 2023
2. 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.
3. Abrams, P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62(5 Suppl 2): 28-37; discussion 40-2.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Corrado, B., Giardulli, B., Polito, F., Aprea, S., Lanzano, M. et al. The Impact of Urinary Incontinence on Quality of Life: A Cross-Sectional Study in the Metropolitan City of Naples. *Geriatrics (Basel)* 2020; 5(4).
8. 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.
9. 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

10. 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

11. 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

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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

17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. European Medicines Agency (EMA), Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-urinary-incontinence_en.pdf, [Aufgerufen am: 10.02.2025]. 2013
21. 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.
22. Pierre Fabre. Zusatzanalysen Studie RVT-901-3004. 2024.
23. Urovant Sciences GmbH. CLINICAL STUDY REPORT (RVT-901-3004) - An International Phase 3, Randomized, Double -Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder. 2019.
24. 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
25. Pfizer, Toviaz. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011176/toviaz-r>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2023
26. 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
27. Aristo Pharma GmbH, Darifenacin Aristo. Fachinformation. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/darifenacinaristo75mg15mgretardtabletten.pdf>, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. Stand 2022
28. 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
29. 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

30. Pflieger, Spasmex. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014933/spasmex-45-mg-filmtabletten>, [Aufgerufen am: 03.01.2025]. Stand 2021
31. Kessler, T. M., Bachmann, L. M., Minder, C., Lohrer, D., Umbehr, M. et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. PLoS One 2011; 6(2): e16718.
32. European Medicines Agency (EMA), A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) September 2009. URL: https://health.ec.europa.eu/document/download/6a043dea-7d0f-4252-947b-cef58f53d37e_en, [Aufgerufen am: 11.02.2025]. 2008
33. Pierre Fabre Pharma, Obgemsä. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024416>, [Aufgerufen am: 27.02.2025]. Stand 2025
34. 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.
35. 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.
36. Chancellor, M. B., Migliaccio-Walle, K., Bramley, T. J., Chaudhari, S. L., Corbell, C. et al. Long-term patterns of use and treatment failure with anticholinergic agents for overactive bladder. Clin Ther 2013; 35(11): 1744-51.
37. 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.
38. 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 - Brodalumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2018
39. 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 - Secukinumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 22.01.2025]. 2015

40. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association: JMLA* 2006; 94(4): 451-5.
41. 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.
42. Dwan, K., Li, T., Altman, D. G., Elbourne, D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. *BMJ* 2019; 366: 14378.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 841 - Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3269/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor-D-477.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2019
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 973 - Tezacaftor/Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3814/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2020
45. 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
46. 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: 12.02.2025]. 2014
47. 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.
48. 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.
49. Leron, E., Weintraub, A. Y., Mastroia, S. A., Schwarzman, P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol* 2018; 11(3): 117-125.
50. 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.
51. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-43.

52. van Hout, B., Janssen, M. F., Feng, Y. S., Kohlmann, T., Busschbach, J. et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 2012; 15(5): 708-15.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 460 – Eribulin – Addendum zum Auftrag A16-31. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-65_eribulin_addendum-zum-auftrag-a16-31.pdf?rev=185313, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2016
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 313 - Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-12_fingolimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2015
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Thomas, M. „Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ – Sichtweise des G-BA. URL: <https://www.vfa-patientenportal.de/download/presentation-mueller>, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2017
56. Hurst, N. P., Kind, P., Ruta, D., Hunter, M., Stubbings, A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36(5): 551-9.
57. Kay, S., Tolley, K., Colayco, D., Khalaf, K., Anderson, P. et al. Mapping EQ-5D utility scores from the Incontinence Quality of Life Questionnaire among patients with neurogenic and idiopathic overactive bladder. *Value Health* 2013; 16(2): 394-402.
58. Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H. W., Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 365-84.
59. Feng, Y. S., Kohlmann, T., Janssen, M. F., Buchholz, I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res* 2021; 30(3): 647-673.
60. Ramos-Goni, J. M., Oppe, M., Slaap, B., Busschbach, J. J., Stolk, E. Quality Control Process for EQ-5D-5L Valuation Studies. *Value Health* 2017; 20(3): 466-473.
61. Coretti, S., Ruggeri, M., McNamee, P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14(2): 221-33.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1002 - Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3930/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alpelisib_D-574.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2020
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4) – Addendum zum Projekt A23-15 (Dossierbewertung). URL: https://www.iqwig.de/download/a23-70_finerenon_addendum-zum-projekt-a23-15_v1-0.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2023

64. Coyne, K. S., Zyczynski, T., Margolis, M. K., Elinoff, V., Roberts, R. G. Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings. *Adv Ther* 2005; 22(4): 381-94.
65. 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.
66. Johnston, K. M., Walker, D. R., Lakzadeh, P. Characterizing the Health-Related Quality of Life Burden of Overactive Bladder Using Disease-Specific Patient-Reported Outcome Measures: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2019; 36(3): 548-562.
67. Coyne, K. S., Matza, L. S., Thompson, C. L., Kopp, Z. S., Khullar, V. Determining the importance of change in the overactive bladder questionnaire. *J Urol* 2006; 176(2): 627-32; discussion 632.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1065 - Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2021
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) Addendum zum Projekt A23-76 (Dossierbewertung). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7086/2024-02-01_Addendum-IQWiG_Mavacamten_D-962.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2024
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2019
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 787 - Galcanezumab: (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-28_galcanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2019
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2019
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 790 - Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3051/2019-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib-D-450.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2019

74. Viktrup, L., Hayes, R. P., Wang, P., Shen, W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 2012; 12: 30.
75. Tincello, D. G., Owen, R. K., Slack, M. C., Abrams, K. R. Validation of the Patient Global Impression scales for use in detrusor overactivity: secondary analysis of the RELAX study. *BJOG* 2013; 120(2): 212-216.
76. Cardozo, L., Staskin, D., Currie, B., Wiklund, I., Globe, D. et al. Validation of a bladder symptom screening tool in women with incontinence due to overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2014; 25(12): 1655-63.
77. 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).
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden - Version 7.0 URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, [Aufgerufen am: 12.02.2025]. 2023
79. European Medicines Agency (EMA), ICH Topic E 5 (R1) Questions and Answers Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-questions-answers-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data_en.pdf, [Aufgerufen am: 10.02.2025]. 2006
80. Food and Drug Administration (FDA), Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. URL: <https://www.fda.gov/media/75453/download>, [Aufgerufen am: 10.02.2025]. 2016
81. Tubaro, A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004; 64(6 Suppl 1): 2-6.
82. 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.
83. 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).
84. Steers, W. D. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002; 4 Suppl 4(Suppl 4): S7-S18.
85. 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.

86. 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.
87. Anger, J. T., Goldman, H. B., Luo, X., Carlsson, M. O., Chapman, D. et al. Patterns of medical management of overactive bladder (OAB) and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the United States. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(1): 213-222.
88. Burnett, A. L., Walker, D. R., Feng, Q., Johnston, K. M., Lozano-Ortega, G. et al. Undertreatment of overactive bladder among men with lower urinary tract symptoms in the United States: A retrospective observational study. *Neurourol Urodyn* 2020; 39(5): 1378-1386.
89. CENTRAL, Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). An Extension Study to Examine the Safety and Tolerability of a New Drug in Patients With Symptoms of Overactive Bladder (OAB). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583372>. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01661011/full>, [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018
90. EU-CTR, Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). Empowur (Empower OAB Patients with Vibegron for Better Urgency Control). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003294-33-LV>. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01910112/full>, [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018
91. Frankel, J., Varano, S., Greene, H., Thomas, E., Staskin, D. LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF VIBEGRON FOR OVERACTIVE BLADDER IN PATIENTS 65 YEARS OLD: ANALYSIS FROM THE EMPOWUR EXTENSION TRIAL. *Journal of urology* 2022; 207(SUPPL 5): e649-e650.
92. Staskin, D., Frankel, J., Varano, S., Shortino, D., Jankowich, R. et al. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). *Journal of urology* 2021; 205(5): 1421-1429.
93. Staskin, D., Varano, S., Greene, H., Thomas, E., Frankel, J. LONG-TERM PATIENT-REPORTED OUTCOMES OF VIBEGRON FOR OVERACTIVE BLADDER: ANALYSES FROM THE EMPOWUR EXTENSION TRIAL. *Journal of urology* 2022; 207(SUPPL 5): e650-e651.
94. Varano, S., Frankel, J., Greene, H., Thomas, E., Staskin, D. Long-Term Efficacy and Safety of Vibegron for Overactive Bladder in Patients ≥ 65 Years Old: analysis From the EMPOWUR Extension Trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2022; 70(SUPPL 1): S194-S195.
95. Kennelly, M. J., Rhodes, T., Girman, C. J., Thomas, E., Shortino, D. et al. Efficacy of Vibegron and Mirabegron for Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison. *Advances in Therapy* 2021; 38(11): 5452-5464.

96. Kennelly, M., Wielage, R., Shortino, D., Thomas, E., Mudd, P. N., Jr. Long-term efficacy and safety of vibegron versus mirabegron and anticholinergics for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs in Context* 2022; 11.
97. Krhut, J., Skugarevská, B., Míka, D., Lund, L., Zvara, P. Clinical Utility of β 3-Adrenoreceptor Agonists for the Treatment of Overactive Bladder: A Review of the Evidence and Current Recommendations. *Research and Reports in Urology* 2022; 14: 167-175.
98. ClinicalTrials.gov., Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients With Symptoms of Overactive Bladder. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03583372>, [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018
99. EU-CTR, Urovant Sciences GmbH. An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003294-33, [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018
100. ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Empowur (Empower OAB Patients with Vibegron for Better Urgency Control). EUCTR2017-003294-33-HU </TrialID>. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003294-33, [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018
101. Pierre Fabre. Beobachtungsdauer Studie RVT-901-3004. 2024.
102. Urovant Sciences GmbH. CLINICAL STUDY PROTOCOL (RVT-901-3004) - An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder. 2019.
103. 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.
104. Urovant Sciences GmbH. Statistical Analysis Plan (RVT-901-3004) - 52 week extension of an International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder. 2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE		
Suchoberfläche	ProQuest Dialog		
Datum der Suche	05.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT Filter nach Wong Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	EMB.EXACT.EXPLODE("overactive bladder")	21600	Indikation
2	ab,ti(overactiv*) AND (ab,ti(bladder) OR ab,ti(detrusor))	20170	
3	ab,ti("OAB")	9145	
4	EMB.EXACT.EXPLODE("urge incontinence")	8802	
5	ab,ti(urge*) AND (ab,ti(urin*) OR ab,ti(incontinen*))	27187	
6	S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	48439	
7	ab,ti(Gemtesa) OR ab,ti(Obgemsa) OR ab,ti(Vibegron)	169	Intervention
8	ab,ti(RVT-901) OR ab,ti(KRP-114V) OR ab,ti(MK-4618) OR ab,ti(RVT-901/MK-4618/KRP-114V) OR ab,ti(URO-901) OR ab,ti("RVT 901") OR ab,ti("KRP 114V") OR ab,ti("MK 4618") OR ab,ti("RVT 901/MK 4618/KRP 114V") OR ab,ti("URO 901") OR ab,ti(RVT901) OR ab,ti(KRP114V) OR ab,ti(MK4618) OR ab,ti(RVT901/MK4618/KRP114V) OR ab,ti(URO901)	3	
9	S8 OR S7	170	
10	S6 AND S9	152	Indikation + Intervention
11	ab,ti(random*) OR ab,ti(double-blind*)	2230576	RCT Filter nach Wong
12	ab,ti,su(placebo)	566340	
13	S12 OR S11	2476356	
14	EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT.EXPLODE("human")	6071313	Ausschlussgründe
15	la(English) OR la(German)	41690509	Sprache
16	S10 AND S13	77	Zusammenfügen
17	S16 NOT S14	77	
18	S17 AND S15	77a	
a: Duplikate wurden in der Suchoberfläche automatisch aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.			

Datenbankname	MEDLINE®		
Suchoberfläche	Pubmed		
Datum der Suche	05.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT Filter nach Wong		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	"Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]	6365	Indikation
2	overactiv*[Title/Abstract] AND (bladder [Title/Abstract] OR detrusor [Title/Abstract])	11632	
3	"OAB"[Title/Abstract]	4419	
4	"Urinary Incontinence, Urge"[Mesh]	1223	
5	urge*[Title/Abstract] AND (urin*[Title/Abstract] OR incontinen*[Title/Abstract])	14325	
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23935	
7	Gemtesa [Title/Abstract] OR Obgemsa [Title/Abstract] OR Vibegron [Title/Abstract]	127	Intervention
8	RVT-901 [Title/Abstract] OR KRP-114V [Title/Abstract] OR MK-4618 [Title/Abstract] OR RVT-901/MK-4618/KRP-114V [Title/Abstract] OR URO-901 [Title/Abstract] OR "RVT 901"[Title/Abstract] OR "KRP 114V" [Title/Abstract] OR "MK 4618"[Title/Abstract] OR "RVT 901/MK 4618/KRP 114V"[Title/Abstract] OR "URO 901"[Title/Abstract] OR RVT901 [Title/Abstract] OR KRP114V [Title/Abstract] OR MK4618 [Title/Abstract] OR RVT901/MK4618/KRP114V[Title/Abstract] OR URO901 [Title/Abstract]	3	
9	#7 OR #8	127	
10	#6 AND #9	110	Indikation + Intervention
11	randomized controlled trial[Publication Type]	632355	RCT Filter nach Wong
12	randomized[all] OR placebo[all]	1695133	
13	#11 OR #12	1695833	
14	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	5302968	Ausschlussgründe
15	English[Language] OR German[Language]	34393341	Sprache
16	#10 AND #13	46	Zusammenfügen
17	#16 NOT #14	46	
18	#17 AND #15	46	

Datenbankname	Cochrane		
Suchoberfläche	Cochrane		
Datum der Suche	05.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	Keinen		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Overactive] explode all trees	1271	Indikation
2	(overactiv*):ti,ab,kw AND ((bladder):ti,ab,kw OR (detrusor):ti,ab,kw)	3891	
3	("OAB"):ti,ab,kw	1871	
4	MeSH descriptor: [Urinary Incontinence, Urge] explode all trees	317	
5	(urge*):ti,ab,kw AND ((urin*):ti,ab,kw OR (incontin*):ti,ab,kw)	4558	
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6973	
7	(Gemtesa):ti,ab,kw OR (Obgemsa):ti,ab,kw OR (Vibegron):ti,ab,kw	89	Intervention
8	(RVT-901):ti,ab,kw OR (KRP-114V):ti,ab,kw OR (MK-4618):ti,ab,kw OR (RVT-901/MK-4618/KRP-114V):ti,ab,kw OR (URO-901):ti,ab,kw OR ("RVT 901"):ti,ab,kw OR ("KRP 114V"):ti,ab,kw OR ("MK 4618"):ti,ab,kw OR ("RVT 901/MK 4618/KRP 114V"):ti,ab,kw OR ("URO 901"):ti,ab,kw OR (RVT901):ti,ab,kw OR (KRP114V):ti,ab,kw OR (MK4618):ti,ab,kw OR (RVT901/MK4618/KRP114V):ti,ab,kw OR (URO901):ti,ab,kw	15	
9	#7 OR #8	98	
10	#6 AND #9 in Trials	95	Indikation + Intervention

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/	
Datum der Suche	05.02.2025	
Eingabeoberfläche	Standard Search; Suche in "Other Terms"	
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	Gemtesa	2
2	Obgemsa	0
3	Vibegron	14
4	RVT-901	5
5	„RVT 901“	0
6	RVT901	5 ^a
7	KRP-114V	5
8	„KRP 114V“	0
9	KRP114V	5 ^a
10	MK-4618	10
11	„MK 4618“	0
12	MK4618	10 ^a
13	RVT-901/MK-4618/KRP-114V	5
14	„RVT 901/MK 4618/KRP 114V“	0
15	RVT901/MK4618/KRP114V	5 ^a
16	URO-901	6
17	„URO 901“	0
18	URO901	6 ^a
19	Gemtesa OR Obgemsa OR Vibegron OR RVT-901 OR KRP-114V OR MK-4618 OR RVT-901/MK-4618/KRP-114V OR URO-901 [Other terms]	16 ^b
a: Identische Treffer zur anderen Schreibweise des Wortes identifiziert.		
b: Es werden nur die Ergebnisse für Strategie 19 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank		EU-CTR
Internetadresse		https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche		05.02.2025
Eingabeoberfläche		Standard Search
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	Gemtesa	1
2	Obgemsa	0
3	Vibegron	5
4	RVT-901	5
5	„RVT 901“	0
6	RVT901	0
7	KRP-114V	0
8	„KRP 114V“	0
9	KRP114V	0
10	MK-4618	2
11	„MK 4618“	0
12	MK4618	1 ^a
13	RVT-901/MK-4618/KRP-114V	0
14	„RVT 901/MK 4618/KRP 114V“	0
15	RVT901/MK4618/KRP114V	0
16	URO-901	3
17	„URO 901“	0
18	URO901	0
19	Gemtesa OR Obgemsa OR Vibegron OR RVT-901 OR MK-4618 OR URO-901	7 ^b
a: Identische Treffer zur anderen Schreibweise des Wortes identifiziert.		
b: Es werden nur die Ergebnisse für Strategie 19 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank		WHO ICTRP
Internetadresse		https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche		05.02.2025
Eingabeoberfläche		Standard Search
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	Gemtesa	9 Einträge für 2 Studien
2	Obgemsa	0
3	Vibegron	54 Einträge für 33 Studien
4	RVT-901	25 Einträge für 6 Studien
5	RVT 901	25 Einträge für 6 Studien ^a
6	RVT901	0
7	KRP-114V	3 Einträge für 3 Studien
8	KRP 114V	3 Einträge für 3 Studien ^a
9	KRP114V	0
10	MK-4618	19 Einträge für 8 Studien
11	MK 4618	19 Einträge für 8 Studien ^a
12	MK4618	1 Studie
13	RVT-901/MK-4618/KRP-114V	0
14	RVT 901/MK 4618/KRP 114V	0
15	RVT901/MK4618/KRP114V	0
16	URO-901	19 Einträge für 6 Studien
17	URO 901	19 Einträge für 6 Studien ^a
18	URO901	0
19	Gemtesa OR Obgemsa OR Vibegron OR RVT-901 OR KRP-114V OR MK-4618 OR URO-901 [Other terms]	72 Einträge für 41 Studien ^b
a: Identische Treffer zur anderen Schreibweise des Wortes identifiziert.		
b: Es werden nur die Ergebnisse für Strategie 19 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Bewertung
1	CENTRAL. A Study to Examine the Safety and Efficacy of a New Drug in Patients With Symptoms of Overactive Bladder (OAB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03492281 2018.	A7 – Studiendauer
2	Umin A crossover comparison study on overactive bladder: vibegron versus mirabegron. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035525 , [aufgerufen am 05.02.2025]. 2019.	A5 – Studientyp
3	Umin Comparison of vibegron and mirabegron in the treatment of female over active bladder subjects: a randomized, prospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038288 , [aufgerufen am 05.02.2025]. 2019.	A5 – Studientyp
4	Staskin, D., Frankel, J., Varano, S., Shortino, D., Jankowich, R. et al. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). <i>Journal of urology</i> 2021; 205(5): 1421-1429.	A8 – Duplikat
5	Blair, H. A. Adis summary of research: efficacy and safety of once-daily vibegron for treatment of overactive bladder in patients aged ≥ 65 and ≥ 75 years: subpopulation analysis from the EMPOWUR randomized, international, phase III study. <i>Drugs and therapy perspectives</i> 2024.	A7 – Studiendauer
6	Newman, D., Staskin, D., Frankel, J., Varano, S., Jingmei, L. et al. Efficacy of Vibegron on Urgency Urinary Incontinence and Patient-Reported Quality of Life: subgroup Analysis From the EMPOWUR Trial...Society of Urologic Nurses and Associates (SUNA) UroLogic Conference, October 26-29, 2023, Phoenix, Arizona. <i>Urologic nursing</i> 2023; 43(6): 300-299.	A7 – Studiendauer
7	CENTRAL., Drug, c. A Placebo and Active-Comparator Controlled Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-4618 in Patients With Overactive Bladder. Http://clinicaltrials.gov/show/nct01500382 , [aufgerufen am 05.02.2025]. 2012.	A2 – Intervention
8	Drug, c. A phase IIB randomised, placebo- and active comparator (tolterodine)-controlled, 2-part clinical study of the efficacy and safety of MK-4618 in patients with overactive bladder (Trials registry number: UKCRN10391)2012.	A2 – Intervention
9	Staskin, D., Frankel, J., Gregg, S. G., Owens-Grillo, J. Plain Language Summary of Publication: What is the effect of the medicine vibegron in the treatment of overactive bladder in patients with and without bladder leakage? <i>Therapeutic Advances in Urology</i> 2025; 17.	A7 – Studiendauer

10	He, W., Huang, G., Cui, W., Tian, Y., Sun, Q. et al. Comparative assessment of efficacy and safety of approved oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. <i>International Braz J Urol</i> 2023; 49(5): 535-563.	A7 – Studiendauer
11	Frankel, J., Staskin, D., Varano, S., Newman, D. K., Gregg, S. G. et al. Plain language summary: does treatment with vibegron result in improvements in overactive bladder (OAB) symptoms that are meaningful to people with OAB? <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> 2023; 12(9).	A7 – Studiendauer
12	He, W., Zhang, Y., Huang, G., Tian, Y., Sun, Q. et al. Efficacy and safety of vibegron compared with mirabegron for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. <i>LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms</i> 2023; 15(3): 80-88.	A7 – Studiendauer
13	Mohamed-Ahmed, R., Taithongchai, A., da Silva, A. S., Robinson, D., Cardozo, L. Treating and Managing Urinary Incontinence: Evolving and Potential Multicomponent Medical and Lifestyle Interventions. <i>Research and Reports in Urology</i> 2023; 15: 193-203.	A7 – Studiendauer
14	Abreu-Mendes, P., Martins-Silva, C., Antunes-Lopes, T., Cruz, F. Treatment of Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms—A Review of Key Publications from 2018 Onward. <i>European Urology Focus</i> 2021; 7(6): 1438-1447.	A7 – Studiendauer
15	Kreydin, E. I., Gomes, C. M., Cruz, F. Current pharmacotherapy of overactive bladder. <i>International Braz J Urol</i> 2021; 47(6): 1091-1107.	A7 – Studiendauer
16	Vibegron (Gemtesa) for overactive bladder. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> 2021; 63(1623): 67-69.	A7 – Studiendauer
17	Su, S., Liang, L., Lin, J., Liu, L., Chen, Z. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. <i>Medicine (United States)</i> 2021; 100(5): E23171.	A7 – Studiendauer
18	Xie, C., Jiang, G., Wu, T. Re:Shi H, Chen H, Zhang Y, Cui Y. The efficacy and safety of Vibegron in treating overactive bladder: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. <i>Neurourology and Urodynamics</i> . 2020. <i>Neurourology and Urodynamics</i> 2020; 39(6): 1904-1905.	A6 – Publikationstyp
19	Shi, H., Chen, H., Zhang, Y., Cui, Y. The efficacy and safety of Vibegron in treating overactive bladder: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. <i>Neurourology and Urodynamics</i> 2020; 39(5): 1255-1263.	A7 – Studiendauer

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Bewertung
ClinicalTrials.gov		
1	ClinicalTrials.gov., Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). A Study to Evaluate the Co-Administration of MK-4618 With Antihypertensive Agents. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01337674 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A1 – Studienpopulation
2	ClinicalTrials.gov., Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). A Placebo and Active-Comparator Controlled Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-4618 in Patients With Overactive Bladder. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01500382 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
3	ClinicalTrials.gov., Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients With Overactive Bladder A 52-week Extension to: A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients With Overactive Bladder. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01314872 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
4	ClinicalTrials.gov., Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). A Two-Part, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-4618 in Patients With Hepatic Insufficiency. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01737684 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
5	ClinicalTrials.gov., Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-4618 in Patients With Renal Insufficiency. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01628042 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2012	A1 – Studienpopulation
6	ClinicalTrials.gov., Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients With Symptoms of Overactive Bladder. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03492281 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018	A7 – Studiendauer

Nr.	Zitat	Bewertung
7	ClinicalTrials.gov., Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). A Phase 3 Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Men With Overactive Bladder (OAB) Symptoms on Pharmacological Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04103450 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
8	ClinicalTrials.gov., Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vibegron Administered Orally for 12 Weeks to Women With Irritable Bowel Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03806127 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A1 – Studienpopulation
9	ClinicalTrials.gov., Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Vibegron in Men With Overactive Bladder (OAB) Symptoms on Pharmacological Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03902080 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A1 – Studienpopulation
10	ClinicalTrials.gov., Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). Composur, a Patient-centric, Phase IV, Open-label, Prospective, Real World US Study to Evaluate Vibegron on Patient Treatment Satisfaction, Quality of Life, and Healthcare Resource Utilization in Overactive Bladder. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067478 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2021	A6 – Studientyp
11	ClinicalTrials.gov., Jeil Pharmaceutical Co., L. R. P. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel, Bridge Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JLP-2002 in Patients With Overactive Bladder. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04917315 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2021	A3 – Komparator
12	ClinicalTrials.gov., Urovant Sciences GmbH (Responsible Party). A Phase 2/3, Open-label, Baseline-controlled, Multicenter, Long-term Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Vibegron in Pediatric Subjects 2 Years to < 18 Years of Age With Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO) on Clean Intermittent Catheterization (CIC). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05491525 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2022	A1 – Studienpopulation
13	ClinicalTrials.gov., Vivian Sung Women and Infants Hospital of Rhode Island (Responsible Party). Beta-Agonist Versus OnabotulinumtoxinA Trial for Urgency Urinary Incontinence. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05806164 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2022	A3 – Komparator
14	ClinicalTrials.gov., Jacqueline K Limberg PhD University of Missouri-Columbia (Responsible Party). Impact of Early Aging and Menopause on the Vascular Responses to Hypoxia. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06417177 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A1 – Studienpopulation
15	ClinicalTrials.gov., Katelyn Donaldson, M., University of Alabama at Birmingham (Responsible Party), Exploring the Additive Effect of Vibegron to Intradetrusor OnabotulinumtoxinA in Women With Refractory Overactive Bladder. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438861 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A3 – Komparator

Nr.	Zitat	Bewertung
EU-CTR		
1	EU-CTR, Merck Sharp & Dohme Corp., a. s. o. M. C. I. A 52-week Extension to: A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022121-15 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
2	EU-CTR, Merck, S. D. C., a subsidiary of Merck Co. Inc., 52 Week Extension: A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002533-18 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
3	EU-CTR, Urovant Sciences GmbH. An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overa. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003293-14 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018	A7 – Studiendauer
4	EU-CTR, Urovant Sciences GmbH. A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Vibegron in Men with Overactive Bladder (OAB) Symptoms on Pharmacolog. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003135-30 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A7 – Studiendauer
5	EU-CTR, Urovant Sciences GmbH. A Phase 3 Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Men with Overactive Bladder (OAB) Symptoms on Pharmacological Therapy for Benign Prostatic Hyperpla. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003136-72 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2021	A6 – Studientyp
6	EU-CTR, Urovant Sciences GmbH. A Phase 2/3, Open-label, Baseline-controlled, Multicenter, Long-term Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Vibegron in Pediatric Subjects 2 Years to < 18 Years of Age with. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000676-11 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2022	A6 – Studientyp
WHO ICTRP		
1	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Open-label, long-term safety, efficacy, and pharmacokinetics study of vibegron in pediatric subjects 2 years to < 18 years of age with NDO and on CIC (KANGUROO). CTIS2024-513995-16-00 </TrialID>. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513995-16-00 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A1 – Studienpopulation
2	ICTRP, Yoshida Soichiro. ADVISR trial. JPRN-jRCTs031240134 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031240134 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A6 – Studientyp

Nr.	Zitat	Bewertung
3	ICTRP, Masashi Honda. Treatment of Storage Symptoms Caused by Benign Prostatic Hyperplasia: Comparing Silodosin Monotherapy with Silodosin and Vibegron Combination Therapy. JPRN-jRCT1061240018 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1061240018 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A1 – Studienpopulation
4	ICTRP, Jacqueline K Limberg PhD University of Missouri-Columbia (Responsible Party). Impact of Early Aging and Menopause on the Vascular Responses to Hypoxia. NCT06417177 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06417177 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A1 – Studienpopulation
5	ICTRP, Jacqueline K Limberg PhD University of Missouri-Columbia (Responsible Party). Impact of Early Aging and Menopause on the Vascular Responses to Hypoxia. NCT06417177 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06417177 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A1 – Studienpopulation
6	ICTRP, Wada Naoki. ALPHABET study. JPRN-jRCT1011230058 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1011230058 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2024	A6 – Studientyp
7	ICTRP, Yoshida Masaki. Study of additional vibegron in persistent overactive bladder. JPRN-jRCTs031230450 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031230450 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2023	A1 – Studienpopulation
8	ICTRP, Imamura Ryoichi. Prospective clinical study of switch to vibegron for overactive bladder patients with inadequate effect of antimuscarinics and mirabegron treatment. JPRN-jRCT1071230070 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1071230070 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2023	A6 – Studientyp
9	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Open-label, long-term safety, efficacy, and pharmacokinetics study of vibegron in pediatric subjects 2 years to < 18 years of age with NDO and on CIC. EUCTR2021-000676-11-LT </TrialID>. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000676-11 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2022	A1 – Studienpopulation
10	ICTRP, Vivian Sung, W. a. I. H. o. R. I. R. P. Beta-Agonist Versus OnabotulinumtoxinA Trial for Urgency Urinary Incontinence. NCT05806164 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05806164 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2022	A3 – Komparator
11	ICTRP, Mimaki Yoji. KRP-114V Phase I Clinical Trial in Pediatric Patients with Overactive Bladder. JPRN-jRCT2031220314 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220314 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2022	A1 – Studienpopulation
12	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Composur: Study to Understand the Performance of Vibegron in Participants with Overactive Bladder (OAB). NCT05067478 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05067478 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2021	A6 – Studientyp
13	ICTRP, Koto Hospital, D. o. U. Clinical investigation of combination therapy with a1 blocker and vibegron for treating overactive bladder in patients with benign prostatic hyperplasia. JPRN-UMIN000039150 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044653 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2020	A1 – Studienpopulation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Zitat	Bewertung
14	ICTRP, Seki Narihito. (VAPOR trial). JPRN-jRCTs071190040 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071190040 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2020	A1 – Studienpopulation
15	ICTRP, Department of Renal and Urologic Surgery Asahikawa Medical University. Add on Effect of Fesoterodine and Vibegron for Male Overactive Bladder Treated with Tadalafil Multicenter Randomized Comparative Study. JPRN-UMIN000038483 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043851 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A1 – Studienpopulation
16	ICTRP, Hokkaido Prefectural Esashi Hospital. Effects of vibegron on frequency/volume chart in treatment-naive female patients with overactive bladder in the real-world clinical setting. JPRN-UMIN000038907 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044349 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
17	ICTRP, GIFU UNIVERSITY. Study of silodosin and Vibegron combination therapy for overactive bladder patients with benign prostatic hyperplasia. JPRN-UMIN000038803 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044241 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A1 – Studienpopulation
18	ICTRP, Department of urology Hokusikai Kinen Hospital. Comparison of vibegron and mirabegron in the treatment of female over active bladder subjects: A randomized, prospective study. JPRN-UMIN000038288 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043643 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
19	ICTRP, Jikei University school of medicine. Clinical outcome of beta3 agonists, Mirabegron and Vibegron sequential therapy for overactive bladder(OAB). JPRN-UMIN000038636 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044026 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
20	ICTRP, Hokkaido Prefectural Esashi Hospital. The persistence of vibegron and the reasons for withdrawal from treatment of treatment-naive female patients with overactive bladder in the real-world clinical setting. JPRN-UMIN000038342 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043694 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
21	ICTRP, Kawahara Kazuya. Combined effect of vibegron and imidafenacin. JPRN-jRCTs031190106 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190106 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A2 – Intervention
22	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Extension Study of Vibegron in Men With Overactive Bladder (OAB) Symptoms on Pharmacological Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). NCT04103450 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04103450 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A1 – Studienpopulation
23	ICTRP, Nishino Clinic Koseikai Medical Corp. Effectiveness and Safety of Vibegron in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes. JPRN-UMIN000037233 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042453 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
24	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Vibegron in Men With Overactive Bladder (OAB) Symptoms on Pharmacological Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). NCT03902080 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03902080 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A1 – Studienpopulation

Nr.	Zitat	Bewertung
25	ICTRP, Department of Urology Sapporo Medical University School of Medicine. Efficacy and safety of vibegron for treating overactive bladder: a prospective real-world study. JPRN-UMIN000035771 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040739 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
26	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vibegron Administered Orally for 12 Weeks to Women With Irritable Bowel Syndrome. NCT03806127 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806127 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A7 – Studiendauer
27	ICTRP, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital. A crossover comparison study on overactive bladder: vibegron versus mirabegron. JPRN-UMIN000035525 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040474 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2019	A6 – Studientyp
28	ICTRP, Asahikawa Medical University. Randomized cross-over study of mirabegron and vibegron in female overactive bladder. JPRN-UMIN000034720 </TrialID>. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039586 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018	A6 – Studientyp
29	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. Empowur (Empower OAB Patients with Vibegron for Better Urgency Control). EUCTR2017-003294-33-LV </TrialID>. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003294-33 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018	A7 – Studiendauer
30	ICTRP, Urovant Sciences GmbH. A Study to Examine the Safety and Efficacy of a New Drug in Patients With Symptoms of Overactive Bladder (OAB). NCT03492281 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03492281 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2018	A7 – Studiendauer
31	ICTRP, Kyorin Pharmaceutical Co. LTD. Phase III study of KRP-114V. JPRN-jRCT2080222884 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222884 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2015	A7 – Studiendauer
32	ICTRP, Kyorin Pharmaceutical Co. LTD. An open-label non-comparable multi-center long-term study to assess the safety and efficacy of KRP-114V in Japanese subjects with symptoms of overactive bladder. JPRN-jRCT2080222748 </TrialID>. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222748 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2015	A6 – Studientyp
33	ICTRP, Merck Sharp & Dohme Corp. A Single-Dose Study of the Pharmacokinetics of Vibegron (MK-4618) in Adults With Hepatic Insufficiency (MK-4618-013). NCT01737684 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01737684 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2012	A1 – Studienpopulation
34	ICTRP, Merck Sharp & Dohme Corp. A Single Dose Study of the Pharmacokinetics of Vibegron (MK-4618) in Participants With Renal Insufficiency (MK-4618-014). NCT01628042 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01628042 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2012	A1 – Studienpopulation
35	ICTRP, Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). A Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vibegron (MK-4618) in Women With Overactive Bladder (MK-4618-004). NCT01500382 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01500382 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
36	ICTRP, Merck Sharp & amp; Dohme Corp. A 52-WEEK EXTENSION TO: A PHASE IIB RANDOMIZED, PLACEBO-AND ACTIVE COMPARATOR (TOLTERODINE ER)-CONTROLLED, 2-PART CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF MK-4618 IN PATIENTS WIHT OVERACTIVE BLADDER. PER-073-11 </TrialID>. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=073-11 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
37	ICTRP, Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). A PHASE IIB RANDOMIZED, PLACEBO- AND ACTIVE COMPARATOR (TOLTERODINE)-CONTROLLED, 2-PART CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF MK-4618 IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER. PER-048-11 </TrialID>. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=048-11 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
38	ICTRP, Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. A Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder (OAB). EUCTR2011-002533-18-NO </TrialID>. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002533-18 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
39	ICTRP, Merck Sharp & Dohme LLC (Responsible Party). Co-Administration of MK-4618 With Antihypertensive Agents (MK-4618-010). NCT01337674 </TrialID>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01337674 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
40	ICTRP, Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co. Inc. A Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder (OAB). EUCTR2010-022121-15-SE </TrialID>. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022121-15 , [Aufgerufen am: 05.02.2025]. 2011	A2 – Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RVT-901-3004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie RVT-901-3004 ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3, Parallelgruppen-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron im Vergleich zu Tolterodin untersucht.</p> <p>Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Sicherheit von Vibegron über 52 Wochen bei Patienten mit dem ÜAB-Syndrom, die zuvor die Behandlung in der Studie RVT-901-3003 abgeschlossen hatten.</p> <p>Die folgenden Sicherheitsdaten wurden ebenfalls erhoben: das Ausmaß der Exposition und die Einhaltung der Therapie, klinische Laboruntersuchungen, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und EKGs sowie das PVR.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Bewertung der Veränderung der Miktionsfrequenz, der Episoden mit imperativem Harndrang, der Dranginkontinenz-Episoden sowie der Nykturieffrequenz im Vergleich zu Baseline. Darüber hinaus erfolgte eine Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustandes sowie der HRQoL im Vergleich zur Baseline.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie RVT-901-3004 untersuchte die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Vibegron 75 mg gegenüber Tolterodin 4 mg ER bei erwachsenen Patienten mit dem ÜAB-Syndrom.</p> <p>Diese 40-wöchige Studie war eine Extensionsstudie der 12-wöchigen Studie RVT-901-3003. Patienten, die die Studie RVT-901-3003 abgeschlossen hatten, konnten in die Studie RVT-901-3004 übergehen. Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden, verblieben in den jeweiligen Behandlungsarmen. Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 in den Placebo-Behandlungsarm</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisiert wurden, wurden in den Vibegron- oder Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. Die Versuchsperson und der Prüfer, der an der Behandlung oder klinischen Bewertung der Versuchspersonen beteiligt war, hatten keine Kenntnis von der Zuweisung der Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Studie RVT-901-3003 erfolgte die Randomisierung auf den Placebo-, Vibegron- bzw. Tolterodin Behandlungsarm im Verhältnis 5:5:4 stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und nach ÜAB-Typ (nass, trocken). Für die Studie RVT-901-3004 wurden die Patienten, die zuvor auf den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden auf den Vibegro- oder den Tolterodin-Behandlungsarm im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und nach ÜAB-Typ (nass, trocken) randomisiert.</p> <p>Da nur Patienten an der Studie RVT-901-3004 teilnehmen konnten, die zuvor die Studie RVT-901-3003 abgeschlossen hatten, hatten alle Patienten eine Screening- (1–5 Wochen, ggf. mit 28-tägigem Wash-Out) sowie eine Placebo-Run-In-Phase (2 Wochen) und 12 Wochen Behandlung mit Vibegron 75 mg, Tolterodin 4 mg oder Placebo (abhängig von Randomisierung) erhalten. Die Behandlungsdauer während der Studie RVT-901-3004 betrug 40 Wochen mit einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Die Studienmedikation wurde einmal täglich verabreicht.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (Version 1.1) vom 03.11.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geringfügige Änderungen im Wortlaut - Änderungen zur Beschreibung von Voraussetzungen für Kontrazeptionsmethoden für Patientinnen - Fußnoten wurden aktualisiert: ein Hinweis darauf, dass Papiertagebücher verwendet werden können, wobei der Zeitpunkt der Eintragung anzugeben ist; Klarstellung, dass bei einem positiven Ergebnis des Teststreifens eine Urinanalyse durchgeführt wird - Vervollständigung des elektronischen Tagebuchs wurde für die Visite zu Woche 44 hinzugefügt - „Tabletten“- oder „Kapsel“-Deskriptor wurden zu Tabelle 6-1 hinzugefügt - Wortlaut wurde geändert: Studienmedikament soll als Ganzes geschluckt werden - Klarstellung, dass Tabletten-/Kapselanzahl im IxRS aufgezeichnet werden und nicht im CRF - Zeitpunkt der Einsammlung der Papiertagebücher (sofern genutzt) wurde hinzugefügt - Hinweis zur pharmakokinetischen Probenahme entfernt, da diese nicht in der Extensionsstudie durchgeführt wird - UE, welche auf eine Zystitis oder eine Harnwegsinfektion hindeuten, wurden hinzugefügt;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebertestwerte wurden an das Ende der Liste gesetzt</p> <p>Amendment 2 (Version 2.0) vom 06.02.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontakt des Studiendirektors verändert - Geringfügige Änderungen von Rechtschreib-/Grammatikfehlern - Aktualisierung aller Seitenzahlen; Absätze 5.4 und 5.4.1: Ersetzen von „Abbruch“ („Discontinuation“) durch „Unterbrechung“ („Interruption“) und Entfernen von „Rücktritt von der Studie“ - Hinzufügen von zwei explorativen Endpunkten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderung der durchschnittlichen Anzahl nächtlichen Wasserlassens zur Baseline zu Woche 52 für alle Patienten; ▪ Veränderung der durchschnittlichen Anzahl nächtlichen Wasserlassens zur Baseline zu Woche 52 für alle Patienten mit Nykturie zur Baseline) - Hinzufügen von (RVT-901) nach Vibegron, um mit dem Analysezertifikat des Produkts übereinzustimmen - Statistische Methoden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderung von 5 % in den Wirksamkeitsendpunkten (70 % auf 75 %); ▪ Veränderung in der statistischen Analyse von LOCF zur multiplen Imputation; ▪ Subgruppenanalysen mit einer primären MMRM-Analyse mit einer Subgruppe nach Interaktionsterm der Behandlung - Aktualisierung des Aktivitätszeitplans und der Ereignisse der Visiten, um das Protokoll besser zu berücksichtigen; entsprechend Aktualisierung und Neuausrichtung der Fußnoten - Ersetzen von „Abbruch“ („Discontinuation“) durch „Unterbrechung“ („Interruption“), Reversion der Satzreihenfolge - Entfernen der Wiederaufnahme der Studienmedikation in Patienten, welche ein medikationsbegründetes UE von Grad 3 oder höher hatten - Aktualisierung der Anweisungen, des Trainings und der Beschreibungen der Patiententagebücher und der Urinvolumensammlung - Aktualisierung der Anweisungen zu Erinnerungen für die Tagebuchabholung - Aktualisierung der Anweisungen und des Trainings für das elektronische Tagebuch - Aktualisierung und Kürzung des Abschnitts über die Meldung von UE - Aktualisierung der MACCE-Sprache, um der CAC-Charta zu entsprechen - Hinzufügen eines Zeitrahmens rund um die Schwangerschaft und das Ergebnis bei Säuglingen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3 (Version 3.0) vom 12.04.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Person, welche das Studienprotokoll unterzeichnet - Änderung des sekundären medizinischen Monitors - Aktualisierung der ungefähren Anzahl der Studienzentren - Streichung des Hinweises auf das elektronische Ausfüllen von Fragebögen - Klarstellung hinzugefügt, dass die primäre Sicherheit die du UE, die behandlungsbezogen sind, bewertet - Umbenennung der Endpunktkategorien „Sekundäre Wirksamkeit“ und „Explorative Wirksamkeit“ in „sekundär“ und „explorativ“ - Änderung der Zuordnung der folgenden vormals „sekundären Wirksamkeitsendpunkte“ „explorativen Endpunkten“: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prozentualer Anteil aller Patienten mit ÜAB-Syndrom mit einer Reduktion um 50 % imperativem Harndrang pro 24 h zur Baseline zu Woche 52 ▪ Prozentualer Anteil der Patienten mit ÜAB-Syndrom mit Inkontinenz (ÜAB-nass) mit einer Reduktion von 75 % Dranginkontinenz-Episoden pro 24 h zur Baseline zu Woche 52 ▪ CFB zu Woche 52 der durchschnittlichen Urinmenge pro Miktion in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom ▪ CFB zu Woche 52 im Krankheitsbewältigungs-Score des OAB-q LF [einwöchiger Rückblick]) in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom ▪ CFB zu Woche 52 im Gesamtscore zur HRQoL des OAB-q LF (einwöchiger Rückblick) in allen ÜAB-Patienten ▪ CFB zu Woche 52 im Symptom Bother Score des OAB-q LF (einwöchiger Rückblick) in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom - Neuordnung des Abschnitts zu den statistischen Methoden, sodass die Informationen bezüglich der Stichprobengröße zuerst gelistet werden - Überarbeitung der Beschreibung der statistischen Methoden, sodass die statistische Analyse nur für die folgenden 4 Endpunkte durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CFB zu Woche 52 der durchschnittlichen Anzahl von Miktionen pro 24 h in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom ▪ CFB zu Woche 52 der durchschnittlichen Anzahl von Dranginkontinenz-Episoden pro 24 h in allen Patienten mit ÜAB-nass ▪ CFB zu Woche 52 der durchschnittlichen Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang pro

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24 h in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CFB zu Woche 52 der durchschnittlichen Anzahl von Gesamtinkontinenz-Episoden pro 24 h Patienten mit ÜAB-nass - Alle Analysen sollten nur deskriptiv sein - Aufnahme einer körperliche Untersuchung zu Woche 12 in den Studienplan der Ereignisse aufgenommen - Aktualisierung des Texts, um darauf hinzuweisen, dass der Erfassungszeitraum für UE und SUE nach der ersten Dosis der Studienmedikation in Studie RVT-901-3004 beginnt - Streichung einer Formulierung, die die Erfassung von UE auf Ereignisse beschränkt, die "mit den Studienverfahren in Verbindung stehen" (alle UE werden erfasst) - Neuordnung der Absätze im Abschnitt vor der Darstellung des Studiendesigns, damit sie mit der Reihenfolge in der Zusammenfassung übereinstimmen - Aktualisierung des Texts zur Verblindung, um eine aktualisierte Verblindungsstrategie für die Studie als doppelblind, Sponsor offen (teilweise unverblindet) zu berücksichtigen - Hinzufügen einer Klarstellung, dass alle zuvor eingenommenen ÜAB-Medikationen während eines Medikations-Reviews bewertet werden sollen - Hinzufügen einer Klarstellung, dass sich das Verbot von Medikamenten mit engem therapeutischen Index nur auf die Beispielmedikamente bezieht - Hinzufügen einer Klarstellung bezüglich der Definition eines „vollständigen Tagebucheintrags“ - Hinzufügen einer Klarstellung, dass Überdosierungsereignisse, die nicht zu einem UE führen, als eine Protokollabweichung dokumentiert werden - „Extension“ wurde zu Namen der Analysepopulationen hinzugefügt, um die Analysesets der Studien RVT-901-3003 und RVT-901-3004 unterscheiden zu können
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Um an dieser Studie teilnehmen zu können, musste der Patient jede der folgenden Einschlusskriterien und keine der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient hatte die Studienteilnahme der Studie RVT-901-3003 abgeschlossen 2. Patient war bereit und in der Lage, sein schriftliches Einverständnis zu geben 3. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Einwilligung abstinenz zu bleiben oder bei jedem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Geschlechtsverkehr bis zur Nachbeobachtungsphase eine akzeptable Verhütungsmethode anzuwenden (oder ihren männlichen Partner dazu zu bringen, sie anzuwenden)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Einwilligung, keine Eizellen bis mindestens einen Monat nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation zu spenden 5. Patient hatte $\geq 80\%$ Compliance bei der Selbstverabreichung der Studienmedikation in der Studie RVT-901-3003 gezeigt 6. Patient hatte mindestens 4 vollständige Tagebucheinträge für Studie RVT-901-3003 zu Woche 12 7. Patient war mobil und nach Ansicht des Prüferarztes in guter genereller physischer und mentaler Verfassung 8. Patient war nach Ansicht des Prüferarztes in der Lage und bereit, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen, einschließlich des Ausfüllens der Fragebögen, Miktionstagebuchs und des Volumentagebuch (erforderliche Fähigkeit, das entleerte Volumen selbst zu sammeln, zu messen und aufzuzeichnen, indem der Patient einen Urinsammel- und Messbehälter nutzte [vom Sponsor gestellt, falls erforderlich]) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient konnte Studie RVT-901-3003 aus jeglichen Gründen nicht abschließen 2. Eine Änderung in der Anamnese oder aktuelle Anzeichen für einen klinisch bedeutsamen Zustand, Therapie, Laborabnormalität oder andere Umstände, die nach Ansicht des Prüferarztes, die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten, die Fähigkeit des Patienten, die Studienverfahren einzuhalten, beeinträchtigt hätte oder die Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Patienten gewesen wäre, einschließlich schwerwiegende oder instabile, klinisch relevante Veränderungen der gastrointestinalen, renalen, hepatischen, kardiovaskulären, lymphatischen oder psychiatrischen oder einer anderen medizinischen Störung während der Studie RVT-901-3003 . 3. Beim Patienten waren während der Dauer der Studie koronare oder neurovaskuläre Eingriffe geplant 4. Patient hatte unkontrollierte Hyperglykämie (definiert als Nüchternblutzucker > 150 mg/dL oder $8,33$ mmol/L und/oder Nicht-Nüchternblutzucker > 200 mg/dL oder $11,1$ mmol/L) basierend auf den letzten verfügbaren Laborergebnissen oder, falls dieser nach Ansicht des Prüferarztes unkontrolliert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>war</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Patient hatte unkontrollierten Bluthochdruck (systolischer Blutdruck von ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck von ≥ 100 mmHg) oder eine Ruheherzfrequenz (mittels Puls) > 100 Schläge pro Minute. <ol style="list-style-type: none"> a. Patient mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg oder < 180 mmHg wurden ausgeschlossen, es sei denn, der Prüfarzt und/oder der medizinische Betreuer hielten es für sicher, die Studie fortzusetzen und die Studie gemäß Protokoll abzuschließen; diese Patienten mussten seit mindestens 90 Tagen eine stabile Bluthochdruckmedikation erhalten haben b. Alle Patienten mit Anzeichen und Symptomen eines unkontrollierten Bluthochdrucks, unabhängig von der Blutdruckmessung, wurden von der Studie ausgeschlossen. Dazu gehörten unter anderem neurologische Symptome oder Befunde, Hämaturie, Proteinurie, Retinopathie, instabile Angina pectoris, akute Herzinsuffizienz 6. Patient hatte eine klinisch relevante Abnormalität im EKG, die nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten durch die Teilnahme an der Studie einem Risiko aussetzte 7. Patient hatte ALT oder AST $> 2,0$-fach der ULN oder Bilirubin (Gesamtbilirubin) $> 1,5$-fach der ULN (oder $> 2,0$-fach der ULN, wenn sekundäres Gilbert-Syndrom oder Muster, das mit dem Gilbert-Syndrom übereinstimmt, vorliegt), basierend auf den jüngsten verfügbaren Laborergebnissen in Studie RVT-901-3003 8. eGFR < 30 ml/min/1,73 m² auf der Grundlage der letzten verfügbaren Laborergebnisse in Studie RVT-901-3003 9. Jegliche Einnahme eines verbotenen Arzneimittels (gemäß Abschnitt 9.4.7.2 CSR) 10. Geplante Einführung oder Änderung der Dosierung eines der in Abschnitt 9.4.7.2 CSR aufgeführten Arzneimittel während der Studie, die nach Ansicht des Prüfarztes als klinisch bedeutsam eingestuft wurde 11. Patient hatte eine Allergie, Intoleranz oder Vorgeschichte einer signifikanten klinischen oder labortechnischen Nebenwirkung im Zusammenhang mit einem der aktiven oder inaktiven Bestandteile von Vibegron oder Tolterodin 12. Patient nahm zu der Zeit oder innerhalb von 28 Tagen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung an einer Studie mit einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfpräparat oder -gerät teil mit Ausnahme der Teilnahme an Studie RVT-901-3003</p> <p>13. Erheblicher Drogen- oder Alkoholmissbrauch/Abhängigkeit innerhalb eines Jahres vor der Einverständniserklärung nach Einschätzung des Prüfarztes</p> <p>14. Patient hatte in den Zeiten, in denen die Patiententagebücher auszufüllen waren, einen uneinheitlichen Schlafrhythmus</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt wurden an 109 Studienzentren 506 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Alle Standorte befanden sich in den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten hatten die Teilnahme an der Studie RVT-901-3003 abgeschlossen und somit bereits eine Screening- (1–5 Wochen, ggf. mit 28-tägigem Wash-Out) und eine Placebo-Run-In-Phase (2 Wochen) und 12 Wochen Behandlung mit Vibegron 75 mg, Tolterodin 4 mg oder Placebo (abhängig von Randomisierung) einmal täglich erhalten.</p> <p>Patienten erhielten bis zu Woche 52 der Studie RVT-901-3004 einmal täglich Vibegron 75 mg oder einmal täglich 4 mg Tolterodin, welche als Tabletten (Vibegron) oder Kapseln (Tolterodin) vorlagen und morgens zusammen mit 8 Unzen (ca. 237 ml) Wasser oral einzunehmen waren. Neben dem jeweiligen Studienmedikament erhielten die Patienten zu Verblindungszwecken ein jeweiliges Placebo zur parallelen oralen Einnahme, also im Vibegron-Arm eine Kapsel als Placebo für Tolterodin und im Tolterodin-Arm eine Tablette als Placebo für Vibegron. Dosismodifikationen waren für keine der Studienmedikationen erlaubt. Während der Behandlungsphase konnten beide Medikationen ohne Essen eingenommen werden. Vergaß der Patient seine Studienmedikation morgens einzunehmen, sollte die Einnahme so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Wurde die Einnahme über den gesamten Tag vergessen, sollte die vergessene Dosis am nächsten Tag nicht nachgeholt und diese als verpasste Dosis notiert werden.</p> <p>Insgesamt erhielten die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 auf den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden und an der Studie RVT-901-3004 teilnahmen, 52 Wochen Vibegron bzw. Tolterodin. Die Patienten, die in der Studie RVT-901-3003 auf den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden und in der Studie RVT-901-3004 auf den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert wurden, erhielten 40 Wochen Vibegron bzw. Tolterodin.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und	<u>Primärer Endpunkt:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Inzidenz jeglicher TEAE nach MedDRA SOK und PT</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung zu Baseline (CFB, change from baseline) zu Woche 52 der durchschnittlichen Miktionsanzahl pro 24 h in allen ÜAB-Patienten • CFB zu Woche 52 der durchschnittlichen Anzahl an Dranginkontinenz-Episoden pro 24 h in ÜAB nassen Patienten • CFB zu Woche 52 in der durchschnittlichen Anzahl der Episoden mit imperativem Harndrang pro 24 h in allen ÜAB-Patienten • CFB zu Woche 52 der durchschnittlichen Anzahl an Gesamtinkontinenz-Episoden pro 24 h in ÜAB nassen Patienten <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil aller ÜAB-Patienten mit einer 50 % Reduktion zur Baseline in Episoden des imperativen Harndrangs pro 24 h zu Woche 52 • Prozentualer Anteil der Patienten mit ÜAB-nass mit einer 75%-igen Reduktion zur Baseline in Dranginkontinenz-Episoden pro 24 h zu Woche 52 • CFB zu Woche 52 im durchschnittlichen Miktionsvolumen pro Miktions in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 im Score der Krankheitsbewältigung des OAB-q LF (einwöchiger Rückblick) in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 des Gesamtscore der HRQoL des OAB-q LF (einwöchiger Rückblick) in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 im Symptom Bother Score des OAB-q LF (einwöchiger Rückblick) in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • Prozentualer Anteil der Patienten mit ÜAB-nass und keiner Dranginkontinenz-Episode zu Woche 52 • Prozentualer Anteil aller Patienten mit ÜAB-Syndrom mit einer durchschnittlichen Miktionsfrequenz < 8 Miktions pro 24 h zu Woche 52 • Prozentualer Anteil der Patienten mit ÜAB-nass mit einer 50 % Reduktion zur Baseline der Gesamtinkontinenz-Episoden pro 24 h zu Woche 52 • CFB zu Woche 52 im prozentualen Anteil von im Tagebuch eingetragenen Dranginkontinenz-Episoden-freien Tagen bei Patienten mit ÜAB-nass • Für alle Patienten mit ÜAB-Syndrom mit ≥ 1 nächtlichem Wasserlassen, assoziiert mit imperativem Harndrang: CFB zu Woche 52 in der durchschnittlichen Frequenz pro 24 h • CFB zu Woche 52 in der Gesamtheit der

		<p>Blasensymptome, basierend auf dem PGIS in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom</p> <ul style="list-style-type: none"> • CFB zu Woche 52 in der gesamten Kontrolle über Blasensymptome, basierend auf dem PGI-Control in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 in der Gesamtsymptomfrequenz, basierend auf dem PGI-Frequency in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 in der durch imperativen Harndrang bedingten Gesamtinkontinenz, basierend auf dem PGI-Leakage in Patienten mit ÜAB-nass • Gesamtänderung der Blasensymptome, basierend auf dem PGIC zu Woche 52 in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 in den Scores des OAB-q LF (einwöchiger Rückblick) in allen Subskalen: Betroffenheit, Schlaf, Soziale Interaktion und Krankheitsbewältigung in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 im WPAI-US in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 in den Scores des EQ-5D in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 in der durchschnittlichen Anzahl des nächtlichen Wasserlassens in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 in der durchschnittlichen Anzahl des nächtlichen Wasserlassens in Patienten, die bereits Nykturie zur Baseline hatten <p><u>Erhebung:</u> Behandlungszeitraum: 40 Wochen (+12 Wochen gemäß der der Studie RVT-901-3003) Nachbeobachtung der Sicherheit bis 28 Tage nach Gabe der letzten Behandlungsdosis</p> <p>Die Nummerierung der nachfolgenden Visiten startet bei Visite 6, da die Visiten 1 bis 5 in der Studie RVT-901-3003 stattfanden. Das erlaubte Zeitfenster pro geplante Visite lag im Bereich von ± 3 Tagen. Die Visiten fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:</p> <p>Visite 6: Woche 12 (Tag 85) Visite 7: Woche 16 (Tag 113) Visite 8: Woche 24 (Tag 169) Visite 9: Woche 36 (Tag 253) Visite 10: Woche 44 (Tag 308) Visite 11: Woche 52 (Tag 365) – sofern ein vorzeitiger Studienrücktritt vorlag, wurden dieselben Erhebungen durchgeführt wie zu Woche 52 (sofern möglich) Visite 12 (Follow-up): Woche 56 (Tag 393 oder Rücktritt + 28) Optional: Ungeplante Visiten</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Alle Visiten:</u> Erfassung der UE und SUE, Überprüfung der Begleitmedikationen, Vitalparameter, Schwangerschaftstest (weibliche Patienten)</p> <p><u>Nur zu Visite 6:</u> Einwilligungserklärung, Einschluss-/Ausschlusskriterien Überprüfung der Zulässigkeit; Randomisierung mittels IxRS, Verabreichung einer beobachteten Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Visite 6 und 12 (ggf. ungeplante Visite):</u> Körperliche Untersuchung, EKG (nicht ungeplant)</p> <p><u>Visiten 6 – 8 und 10 – 11 (ggf. ungeplante Visite):</u> Patiententagebuch betreffend: Vollständigkeit des Patiententagebuch hinsichtlich Miktionen und Urinvolumen (ggf. ungeplante Visite), erneutes Training zum Ausfüllen des Tagebuchs hinsichtlich Miktionen und Urinvolumen, Benachrichtigung und/oder Telefonanruf zur Erinnerung an das Ausfüllen des Tagebuchs</p> <p><u>Visiten 6, 8 und 11:</u> PGI-Items, OAB-q LF, EQ-5D, WPAI-US, Restharnvolumen</p> <p><u>Visiten 6 – 8 und 11, 12 (ggf. Ungeplante Visite):</u> Klinische Laboruntersuchungen (Chemie, Hematologie, Urin-Teststreifen (wenn klinisch indiziert)</p> <p><u>Visite 6 – 11 (ggf. ungeplant):</u> Ausgabe der Studienmedikation (nicht Visite 11), Rückgabe der Studienmedikation/Rechenschafts-Review</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	500 aus der Studie RVT-901-3003 übernommene Patienten erfüllen die Richtlinie der ICH für eine einjährige Studienteilnahme.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u> Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Patienten konnten jederzeitig freiwillig von der Studienteilnahme zurücktreten. Ein Prüfarzt konnte die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteilnahme von Patienten aus Gründen wie UE, Schwangerschaft, Lost to Follow-up, Protokollverletzungen oder die Unfähigkeit, die Studienverfahren erfolgreich umzusetzen (inklusive Führen des Miktionstagebuchs), beenden. Patienten waren auszuschließen, wenn die Einnahme der Studienmedikation für mehr als 21 aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wurde. Ebenfalls konnte der Sponsor die Studie (Studienzentren) mit entsprechender Meldung stoppen.</p> <p>Sollte ein Patient zu einem frühen Studienzeitpunkt von seiner Teilnahme zurücktreten, wurde jeglicher Versuch unternommen, alle Aktivitäten, die ursprünglich für die Visite zu Woche 52 geplant waren, zum Rücktrittszeitpunkt durchzuführen. Nach Rücktritt aus der Studie durfte der Patient nicht wieder in die Studie aufgenommen werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IxRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Studie RVT-901-3004 war eine Extensionsstudie der Studie RVT-901-3003. Patienten, die an der Studie RVT-901-3003 teilnahmen, konnten in die Studie RVT-901-3004 übergehen.</p> <p>In der Studie RVT-901-3003 erfolgte die Randomisierung auf den Placebo-, Vibegron- bzw. Tolterodin Behandlungsarm im Verhältnis 5:5:4 stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und nach ÜAB-Typ (nass, trocken). Für die Studie RVT-901-3004 wurden die Patienten, die zuvor auf den Placebo-Behandlungsarm randomisiert wurden auf den Vibegro- oder den Tolterodin-Behandlungsarm im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Geschlecht (weiblich, männlich) und nach ÜAB-Typ (nass, trocken) randomisiert.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Es erfolgte zu Visite 1 in der Studie RVT-901-3003 eine zentrale Randomisierung mittels IxRS.</p> <p>Jedem Patienten wurde während der Screening-Visite (Studie RVT-901-3003) mit Hilfe des IxRS eine eindeutige 8-stellige Patientennummer zugewiesen. Die Kennung bestand aus einem zweistelligen Ländercode, einem dreistelligen Standortcode und einer dreistelligen Patientennummer. Die Patientennummer identifizierte den Patienten für alle Verfahren nach dem Screening. Sobald eine Patientennummer einem Patienten zugewiesen wurde, konnte sie nicht wieder einem anderen Patienten zugewiesen werden.</p> <p>Zu Visite 6 (Studie RVT-901-3004) erfolgte eine Randomisierung auf die Behandlungsarme anhand des IxRS.</p>
10	Randomisierung, Durchführung	Die Zuordnung der doppelblinden Studienmedikation zur Patientennummer erfolgte mittels IxRS erstellt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Sowohl die Patienten als auch die Personen, die die Behandlung / Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet.</p> <p>Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten Studienmedikation war im IxRS hinterlegt. Durch die Verwendung der doppelblinden Studienmedikation wurde die Verblindung der Patienten und des Studienpersonals gewährleistet.</p> <p>Bestimmte Mitarbeiter und Beauftragte des Sponsors wurden teilweise entblindet, als die Studie RVT-901-3003 die Datenbank Sperre erreichte. Das Personal des Sponsors und die Beauftragten, die an Entscheidungen auf Patientenebene beteiligt waren, blieben jedoch verblindet. Daher war die Verblindungsstrategie für die Studie RVT-901-3004 doppelblind, Sponsor offen (teilweise entblindet).</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vibegron lag in Tablettenform, Tolterodin in Kapselform vor. Beide Medikationen waren zusammen mit dem jeweiligen Placebo (in Tablettenform passend zu Vibegron oder Kapselform passend zu Tolterodin) zusammen 1 x täglich morgens für die gesamte Behandlungsdauer (40 Wochen) einzunehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>Primär wurde in der Studie RVT-901-3004 die Sicherheit und Verträglichkeit von Vibegron über eine Behandlungsdauer bewertet. Daher wurde die Inzidenz von TEAE nach SOK und PT auf der Grundlage der Studie RVT-901-3004 deskriptiv nach Behandlungsgruppen zusammengefasst.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der SAF-Population durchgeführt und nach Behandlungsgruppe zusammengefasst, wie behandelt. Der behandlungsbedingte Zeitraum wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der ersten Dosis der doppelblinden Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung oder bis zum Beginn einer anderen Prüfsubstanz oder eines chirurgischen Eingriffs, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Sicherheit wurde anhand von Zusammenfassungen der UE, der Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen aufgrund UE und klinischen Laboruntersuchungen bewertet. Der Schweregrad aller UE wurde vom Prüfarzt bewertet. Alle UE wurden unter Verwendung von MedDRA 20.0 mit PT und der SOK</p>

		<p>kodiert. Die Häufigkeit der UE wurde nach MedDRA-SOK und PT, Beziehung zur Studienbehandlung und Schweregrad dargestellt. Die Labordaten bestanden aus chemischen, hämatologischen und urinalytischen Daten. Nur die vom Zentrallabor erhobenen Daten wurden in die Analysen einbezogen. Die Parameter der Vitalparameter, einschließlich der Temperatur, wurden für jeden Besuch aufgelistet und zusammengefasst.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Für die nachstehenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde eine MMRM-Analyse mit einer beschränkten Maximum Likelihood- Schätzung durchgeführt. Dieses Modell korrigiert Studienabbrüche und berücksichtigt, dass Messungen, die bei ein und demselben Patienten im Laufe der Zeit vorgenommen wurden, tendenziell korreliert sind, indem alle verfügbaren Informationen über Patienten innerhalb desselben Kovariaten-Sets verwendet werden, um eine Schätzung des Behandlungseffekts für eine Population ohne Studienabbrüche abzuleiten. Das Analysemodell für jeden Wirksamkeitsendpunkt enthält Terme für die Behandlung, den Besuch, die Baseline-Stratifikationsfaktoren, den Baseline-Wert und die Interaktion von Besuch und Behandlung. Nur Patienten unter sowohl in RVT-901-3003 als auch in RVT-901-3004 aktiv behandelt wurden, wurden in das Modell aufgenommen.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CFB zu Woche 52 in der durchschnittlichen Miktionsanzahl pro 24 h in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 12 in der durchschnittlichen Anzahl der UII-Episoden pro 24 h in Patienten mit ÜAB-nass • CFB zu Woche 52 in der durchschnittlichen Anzahl der Episoden des imperativen Harndrangs über 24 h in allen Patienten mit ÜAB-Syndrom • CFB zu Woche 52 in der durchschnittlichen Anzahl der Gesamtinkontinenz-Episoden über 24 h in Patienten mit ÜAB-nass <p>Adjustierte Mittelwerte und 95 %-KI wurden für jede Visite und jede Behandlungsgruppe dargestellt. Es wurden keine p-Werte und keine Behandlungsunterschiede angegeben. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen zu modellieren. Die Kenward-Roger-Anpassung wurde mit eingeschränkter Maximum Likelihood verwendet, um angemessene statistische Schlüsse zu ziehen. Wenn das unstrukturierte Kovarianzmodell mit dem Standard-Newton-Raphson-Algorithmus nicht konvergierte, konnte der Fisher Scoring-Algorithmus oder andere geeignete Methoden verwendet werden, um Baseline-Werte für die Kovarianzparameter zu liefern. Für den seltenen Fall, dass keine der oben genannten Methoden zur Konvergenz führte,</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde eine strukturierte Kovarianz verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen zu modellieren. Die Auswertungen waren <i>a priori</i> in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert. Die primären Analysen wurden auf Basis der FAS-Ext 52 Wochen- bzw. 40 Wochen-Populationen durchgeführt. Für die Inkontinenzendpunkte erfolgten die Analysen auf Basis der FAS-Ext-Inkontinenz 52 Wochen- bzw. der FAS-Ext-Inkontinenz 40 Wochen-Populationen. Diese umfasste die Patienten, die zu Baseline dokumentierte Inkontinenz-Episoden hatten und als ÜAB-nass klassifiziert wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Studie RVT-901-3004 waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Vibegron 52 Wochen-Population: a) 182 b) 181 Vibegron 40 Wochen-Population: a) 92 b) 92 Tolterodin 52 Wochen-Population: a) 141 b) 141 Tolterodin 40 Wochen-Population: a) 91 b) 91 Vibegron gepoolte SAF-Population c) n = 273 Tolterodin gepoolte SAF-Population c) n = 232 Die SAF-Ext-Population beinhaltet alle Patienten, welche im Zeitraum der Extensionsstudie mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten. Die SAF-Population diente der Analyse der Sicherheitsendpunkte (des primäres Zielkriterium) und beinhaltete 2 Behandlungsgruppen: Vibegron (Patienten, welche für 52 und 40 Wochen behandelt wurden; gepoolt) und Tolterodin (Patienten, welche für 52 und 40 Wochen behandelt wurden; gepoolt).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die ITT-Population der Studie RVT-901-3004 umfasste 506 Patienten. Die FAS-Ext-Population beinhaltet alle Patienten, die während des Behandlungszeitraums der Studie RVT-901-3004 mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhielten und mindestens eine anschließende auswertbare Veränderung der Miktionsmessung zur Baseline hatten. Die FAS-Ext-Population diente als Population zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und beinhaltete 4 Behandlungsgruppen: 52 Wochen Vibegron, 52 Wochen Tolterodin, 40 Wochen Vibegron und 40 Wochen Tolterodin
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart unterhalb dieser Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 14.06.2018 Ende der Studie: 25.07.2019 Datum des Studienreports: 03.12.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CAC = Clinical Adjudication Committee; CFB = Änderung zur Baseline; CRF = Prüfbogen; eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG = Elektrokardiogramm; EQ-5D = des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; ER = extended release; FAS-Ext = Full analysis set extension; HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ICH = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; IxRS = Interactive Voice/Web Response System; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; MACCE = major adverse cardiac and cerebrovascular events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; OAB-q LF = Overactive Bladder Questionnaire long form; PGI = Globaler Patienteneindruck; PGIC = Globaler Patienteneindruck der Veränderung; PGIS = Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere; PT = Bevorzugter Begriff; PVR = Restharnvolumen nach dem Wasserlassen; SAF-Ext = Safety analysis set extension; SE = Standardfehler; SOK = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis; ÜAB = Überaktive Blase; ULN = obere Normgrenze; WPAI-US = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Urinary Symptoms.</p> <p>a: nach CONSORT 2010.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

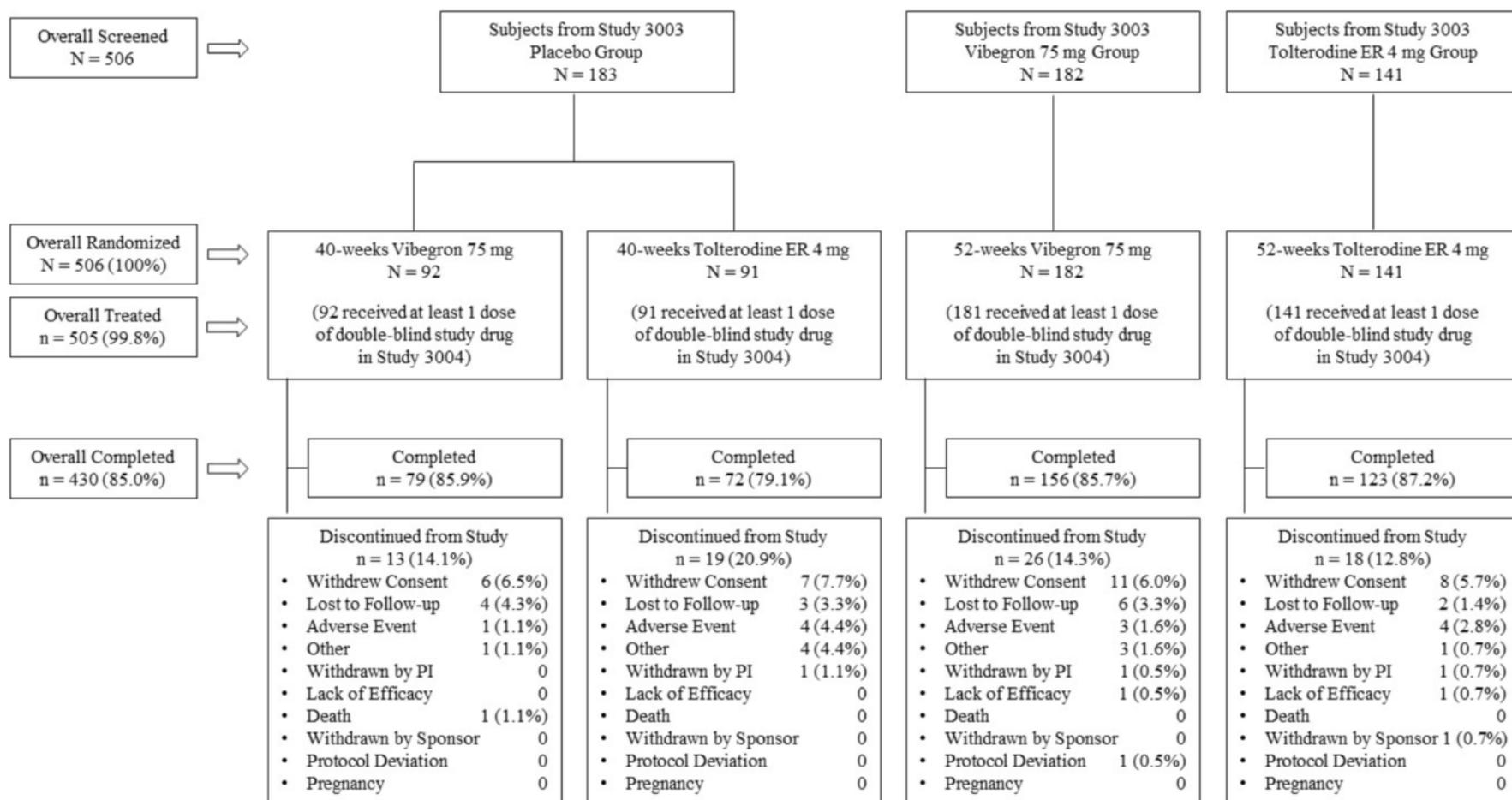


Abbildung 4-16: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie RVT-901-3004.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: **RVT-901-3004** _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder	CSR
Statistical Analysis Plan for Interventional Studies 52 week extension of an International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder	SAP
Clinical Study Protocol An International Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active (Tolterodine)-Controlled Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie RVT 901 3004 ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte multizentrische Studie [CSR, SAP, CSP].

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach ÜAB-Typ (nass, trocken) und Geschlecht (männlich, weiblich) unter Verwendung eines IxRS [CSR, CSP].

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren während der gesamten Studie und bis zum Studienabschluss hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Es wurde ein Doppelblind-/Maskierungsverfahren angewendet: Vibegron und das entsprechende Placebo sowie Tolterodin und das entsprechende Placebo wurden identisch verpackt, so dass die Verblindung der Behandlung aufrechterhalten wurde [CSR, CSP].

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren während der gesamten Studie und bis zum Studienabschluss hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Es wurde ein Doppelblind-/Maskierungsverfahren angewendet: Vibegron und das entsprechende Placebo sowie Tolterodin und das entsprechende Placebo wurden identisch verpackt, so dass die Verblindung der Behandlung aufrechterhalten wurde [CSR, CSP].

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen (u.a. Berechnung des Effektmaßes RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [CSR, SAP, [78]].

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die Studie RVT-901-3004 52 Wochen wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Die Patienten der FAS / SAF 52 Wochen-Population wurden vor Einschluss in die Studie RVT-901-3003 stratifiziert nach Geschlecht und ÜAB-Typ randomisiert (Zuteilungsverhältnis 5:5:4 [Placebo:Vibegron:Tolterodin]). Die Patienten und Behandler waren während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase verblindet. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunktes erfolgte im Rahmen der UE auf Basis der SAF-Ext 52 Wochen-Population. Das SAF entspricht die gesamte Population, da alle randomisierten Patienten dieser Teilpopulationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten [CSR, CSP].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Gesamtinkontinenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population angewendet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS-Ext und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Endpunkt: Morbidität: Symptome des Syndroms der überaktiven Blase

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population angewendet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS-Ext und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Endpunkt: Morbidität: Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population angewendet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS-Ext und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Endpunkt: Morbidität: Wahrnehmung der Symptome (mittels OAB-q LF Symptom Bother Score)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population angewendet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS-Ext und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Endpunkt: Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Veränderung (mittels PGIC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population angewendet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS-Ext und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Endpunkt: Morbidität: Globaler Patienteneindruck der Symptomschwere (mittels PGIS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population angewendet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS-Ext und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Endpunkt: Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels OAB-q LF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die FAS-Ext 52 Wochen-Population angewendet. Die Abweichungen zwischen der Größe des FAS-Ext und des ITT-Kollektivs sind deutlich < 5 % pro Behandlungsarm. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Endpunkt: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie. Der Endpunkterheber war verblindet [CSR, CSP].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der UE erfolgte anhand der SAF-Ext 52 Wochen-Population. Die SAF-Ext 52 Wochen-Population entspricht die gesamte Population, da alle randomisierten Patienten dieser Populationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten [CSR].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [78]

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in einem separaten Dokument eingereicht.