

IQWiG-Berichte – Nr. 240

**Mirabegron –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-19
Version: 1.0
Stand: 28.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Mirabegron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.06.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-19

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Carmen Bartel
- Lars Beckmann
- Catharina Brockhaus
- Dorothea Gechter
- Marco Knellingen
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Mirabegron, Harnblase – Überaktive, Nutzenbewertung

Keywords: Mirabegron, Urinary Bladder – Overactive, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	16
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	39
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	40
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	47
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	47
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	47
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	47
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	48
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	51
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	51
2.7.2.3.2 Studienpool	52
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	52
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	54
2.7.2.4.3	Ergebnisse	56
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	61
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	62
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	62
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	62
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	62
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	64
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	64
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	64
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	64
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	64
3	Kosten der Therapie	65
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	65
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	65
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	65
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	65
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	66
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	66
3.2.1	Behandlungsdauer	66
3.2.2	Verbrauch	66
3.2.3	Kosten.....	66
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	67
3.2.6	Versorgungsanteile	67

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	67
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	68
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	68
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	68
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	69
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	70
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
6	Literatur	73
	Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen	75
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	83
	Anhang C – Ergebnisse zur Teilpopulation mit Inkontinenzereignis zu Studienbeginn	85
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin.....	10
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin	15
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin	16
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin	18
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin.....	20
Tabelle 11: Ergebnisse Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin.....	23
Tabelle 12: Ergebnisse Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin....	24
Tabelle 13: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin.....	31
Tabelle 14: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin	37
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirabegron vs. Tolterodin.....	41
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin	43
Tabelle 17: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	43
Tabelle 18: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	69
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	70
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 21: Häufige UEs in der Studie 049 (im SOC und im PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Mirabegron vs. Tolterodin	83
Tabelle 22: SUEs (im SOC und im PT bei $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) in der Studie 049 – RCT, direkter Vergleich, Mirabegron vs. Tolterodin	83
Tabelle 23: UEs (im SOC und im PT bei $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) in der Studie 049 die zum Studienabbruch führten – RCT, direkter Vergleich, Mirabegron vs. Tolterodin	84

Tabelle 24: Ergebnisse Morbidität – Teilpopulation mit Inkontinenzereignis zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin	85
--	----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, Miktionshäufigkeit nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	75
Abbildung 2: Meta-Analyse, imperativer Harndrang nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	75
Abbildung 3: Meta-Analyse, imperativer Harndrang, Responderanalysen nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung.....	75
Abbildung 4: Meta-Analyse, Nykturie nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	76
Abbildung 5: Meta-Analyse, Nykturie, Responderanalysen nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung	76
Abbildung 6: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, allgemeine Gesundheit, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung	76
Abbildung 7: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, Bedeutung der Blasenprobleme, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	77
Abbildung 8: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, Einschränkung im Alltag, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	77
Abbildung 9: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, körperliche Einschränkung, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	77
Abbildung 10: Abbildung 14: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, soziale Einschränkung, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	78
Abbildung 11: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, Gefühlszustand, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	78
Abbildung 12: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, Schlaf / Energie, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	78
Abbildung 13: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, Schweregrad / Peinlichkeit, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	79
Abbildung 14: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), Abbildung aus Modul 4 des Dossiers	79

Abbildung 15: Meta-Analyse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung.....	79
Abbildung 16: Meta-Analyse, Mundtrockenheit, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung.....	80
Abbildung 17: Meta-Analyse, Mundtrockenheit, Subgruppe Alter, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung.....	80
Abbildung 18: Meta-Analyse, Abbruch wegen Mundtrockenheit, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung.....	81
Abbildung 19: Meta-Analyse, mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	81
Abbildung 20: Meta-Analyse, Inkontinenz, Responderanalysen nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung.....	81
Abbildung 21: Meta-Analyse, mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung.....	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KHQ	King's Health Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
MWD	Mittelwertdifferenz
OAB-q	Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire
OR	Odds Ratio
PPBC	Patient Perception of Bladder Condition
PT	preferred term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ÜAB	überaktive Blase
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirabegron gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.06.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirabegron gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.06.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz bei erwachsenen Patienten mit überaktiver Blase (ÜAB).

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid.

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin gewählt und folgt damit der Festlegung des G-BA. Er schränkt seine Wahl jedoch auf retardierte Formulierungen von Tolterodin ein. Für das Anwendungsgebiet sind aber auch nicht retardierte Formulierungen von Tolterodin zugelassen. Gemäß der Festlegung des G-BA auf Stoffebene sind alle Darreichungsformen von Tolterodin zu berücksichtigen. Die Beschränkung des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da sich der Studienpool für direkt vergleichende Studien hierdurch nicht ändert.

Die Dossierbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

In die Bewertung wurde eine Langzeitstudie (049) und 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) eingeschlossen. Der pU stuft die Langzeitstudie 049 als potenziell hoch verzerrt ein und zog sie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wurde die Langzeitstudie 049 jedoch als potenziell niedrig verzerrt eingestuft und für die Bewertung herangezogen. Da es sich bei der Therapie des Syndroms der ÜAB um eine Dauertherapie handelt, stellt die Studie 049 aufgrund der Dauer von 12 Monaten die wesentliche Datenbasis für die vorliegende Bewertung dar. Die Ergebnisse der 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) nach 12 Wochen wurden ergänzend herangezogen.

Bei der Langzeitstudie 049 handelte es sich um eine Phase-III-Studie. In den relevanten Studienarmen wurden 815 Patienten zu Mirabegron und 813 Patienten zu Tolterodin randomisiert. In den 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) wurde ebenfalls Mirabegron mit Tolterodin verglichen.

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Studien als niedrig eingestuft, jedoch wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zum Teil als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamt mortalität

Die Ergebnisse unterschieden sich weder in der Langzeitstudie noch in den 4 Kurzzeitstudien statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Morbidität – Wahrnehmung der Symptome durch die Patienten

ÜAB-Symptomatik (PPBC und OAB-q – Symptom Bother Score)

Für beide Fragebögen zeigte sich in der Langzeitstudie 049 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurden die Endpunkte nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für die Endpunkte ÜAB-Symptomatik (PPBC und OAB-q – Symptom Bother Score) nicht belegt.

ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale)

Der Endpunkt wurde in der Langzeitstudie 049 sowie in den Kurzzeitstudien 044, 046, 048 nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale) nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich für den Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der Endpunkt nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt EQ-5D VAS nicht belegt.

Morbidität – Häufigkeit der Symptomatik

Inkontinenz und Dranginkontinenz

Zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz lagen weder aus der Langzeitstudie noch aus den Kurzzeitstudien verwertbare Daten für die Gesamtpopulationen der Studien vor.

Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz nicht belegt.

Miktionshäufigkeit

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Miktionshäufigkeit nicht belegt.

Imperativer Harndrang

Für den Endpunkt zeigte sich in der Analyse der Änderung im Verlauf der Studie weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus lagen für die Kurzzeitstudien 044, 048 und 090, nicht jedoch für die Langzeitstudie 049 und die Kurzzeitstudie 046, Responderanalysen vor. Die Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 zeigte für die Responderanalysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt imperativer Harndrang nicht belegt.

Nykturie

Die Analyse der Änderung im Verlauf der Studie zeigte in der Langzeitstudie 049 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Darüber hinaus lagen für die Kurzzeitstudien 044, 048 und 090, nicht jedoch für die Langzeitstudie 049 und die Kurzzeitstudie 046, Responderanalysen vor. Die Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 zeigte für die Responderanalysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Nykturie nicht belegt.

Zusammenfassung Morbidität

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigt sich weder für die patientenberichteten Endpunkte, die die Belastung der Patienten durch die Symptome der ÜAB durch die Patienten widerspiegeln, noch für die Endpunkte, die allein die Häufigkeit der Symptomatik abbilden, ein Vorteil für Mirabegron. Damit lässt sich auch in der Gesamtschau der Morbiditätseindpunkte kein Zusatznutzen für Mirabegron ableiten. Darüber hinaus liegen für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz keine Daten für die Gesamtpopulation vor. Damit fehlen relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Overactive bladder questionnaire

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der OAB-q nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt OAB-q nicht belegt.

King's Health Questionnaire

In der Langzeitstudie 049 und in den Kurzzeitstudien 044 sowie 046 wurde der Endpunkt KHQ nicht erhoben. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 048 und 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt KHQ nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE nicht belegt.

Mundtrockenheit

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirabegron. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Jedoch zeigte sich in den Kurzzeitstudien eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die metaanalytische Betrachtung der Subgruppen in den Kurzzeitstudien zeigte sowohl in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen als auch in der Gruppe der über 65-Jährigen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Mirabegron. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Mirabegron.

Abbruch wegen Mundtrockenheit

Für den Endpunkt zeigte sich in der Langzeitstudie 049 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von Mirabegron für den Endpunkt Abbruch wegen Mundtrockenheit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich. Da jedoch für die patientenrelevanten Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz Auswertungen für die Gesamtpopulation fehlen, ist eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nicht möglich.

Zusammenfassend ist für Patienten mit Symptomen der ÜAB ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirabegron.

Tabelle 2: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.	Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf retardierte Formulierungen von Tolterodin beschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz bei erwachsenen Patienten mit überaktiver Blase (ÜAB).

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid.

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin gewählt und folgt damit der Festlegung des G-BA. Er schränkt seine Wahl jedoch auf retardierte Formulierungen von Tolterodin ein. Für das Anwendungsgebiet sind aber auch nicht retardierte Formulierungen von Tolterodin zugelassen. Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene sind alle Darreichungsformen von Tolterodin zu berücksichtigen. Die Beschränkung des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da sich der Studienpool für direkt vergleichende Studien hierdurch nicht ändert.

Die Dossierbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Mirabegron (bis zum 03.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Mirabegron (letzte Suche am 02.03.2014)
- Suche in Studienregistern zu Mirabegron (letzte Suche am 03.03.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Mirabegron (letzte Suche am 16.06.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle 3 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
178-CL-049 (TAURUS)	ja	ja	nein
178-CL-044 (DRAGON)	ja	ja	nein
178-CL-046 (SCORPIO)	ja	ja	nein
178-CL-048	ja	ja	nein
178-CL-090	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die Studien 178-CL-049 (TAURUS), 178-CL-044 (DRAGON), 178-CL-046 (SCORPIO), 178-CL-048 und 178-CL-090. Im Folgenden werden die Studien 049, 044, 046, 048 bzw. 090 genannt. In allen 5 Studien wurde Mirabegron direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Tolterodin) verglichen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
049	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, aktiv-kontrolliert	erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik einer überaktiven Blase (≥ 3 Monate)	1. MIR 50 mg (N = 815) 2. MIR 100 mg (N = 824) 3. TOL 4 mg (N = 813) davon relevante Studienarme: 1. MIR 50 mg (N = 815) 2. TOL 4 mg (N = 813)	Placebo Run-in: 2 Wochen doppelblinde Behandlung: 12 Monate	weltweit 306 Zentren: Europa 181, USA 97, Kanada 18, Südafrika 6, Australien/Neuseeland 4 4/2008 – 5/2010	<i>primär:</i> Sicherheit und Verträglichkeit einer Langzeitbehandlung mit Mirabegron <i>sekundär:</i> Symptomwahrnehmung des Patienten, Inkontinenz, Dranginkontinenz, Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang, Nykturie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
044	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, placebo- und aktiv-kontrolliert	erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik einer überaktiven Blase (≥ 3 Monate)	1. MIR 25 mg (N = 169) 2. MIR 50 mg (N = 169) 3. MIR 100 mg (N = 169) 4. MIR 200 mg (N = 167) 5. TOL 4 mg (N = 85) 6. Placebo (N = 169) davon relevante Studienarme: 1. MIR 50 mg (N = 169) 2. TOL 4 mg (N = 85)	Placebo Run-in: 2 Wochen doppelblinde Behandlung: 12 Wochen	Europa: 97 Zentren in 14 Ländern 4/2006 – 3/2007	<i>primär:</i> Miktionshäufigkeit <i>sekundär:</i> Symptomwahrnehmung des Patienten, Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang, Nykturie, Mortalität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
046	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, placebo- und aktiv kontrolliert	erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik einer überaktiven Blase (≥ 3 Monate)	1. MIR 50 mg (N = 497) 2. MIR 100 mg (N = 498) 3. TOL 4 mg (N = 495) 4. Placebo (N = 497) davon relevante Studienarme: 1. MIR 50 mg (N = 497) 2. TOL 4 mg (N = 495)	Placebo Run-in: 2 Wochen doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 30 Tage	Europa und Australien: 189 Zentren in 27 Ländern 4/2008 – 3/2009	<i>primär:</i> Miktionshäufigkeit <i>sekundär:</i> Symptomwahrnehmung des Patienten, Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang, Nykturie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
048	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, placebo- und aktiv-kontrolliert	erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik einer überaktiven Blase (≥ 6 Monate)	1. MIR 50 mg (N = 380) 2. TOL 4 mg (N = 378) 3. Placebo (N = 381) davon relevante Studienarme: 1. MIR 50 mg (N = 380) 2. TOL 4 mg (N = 378)	Placebo Run-in: 2 Wochen doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 2 Wochen	Japan: 93 Zentren 7/2009 – 2/2010	<i>primär:</i> Miktionshäufigkeit <i>sekundär:</i> Symptomwahrnehmung des Patienten, Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang, Nykturie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
090	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, placebo- und aktiv-kontrolliert	erwachsene Patienten mit vorliegender Symptomatik einer überaktiven Blase (≥ 3 Monate)	1. MIR 50 mg (N = 372) 2. TOL 4 mg (N = 377) 3. Placebo (N = 377) davon relevante Studienarme: 1. MIR 50 mg (N = 372) 2. TOL 4 mg (N = 377)	Placebo Run-in: 2 Wochen doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 2 Wochen	Asien: 67 Zentren in China, Indien, Korea und Taiwan 12/2009 – 9/2011	<i>primär:</i> Miktionshäufigkeit <i>sekundär:</i> Symptomwahrnehmung des Patienten, Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang, Nykturie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. MIR: Mirabegron; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TOL: Tolterodin; vs.: versus</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Intervention ^a	Vergleich	Begleitmedikation
049	Mirabegron 50 mg einmal täglich + Placebo für Tolterodin einmal täglich	Tolterodin retard 4 mg einmal täglich + Placebo für Mirabegron einmal täglich	▪ nicht erlaubte Medikation: Anticholinergika / Antispasmodika, CYP2D6 Substrate mit geringer therapeutischer Breite, starke CYP3A4 Inhibitoren
044	Mirabegron 50 mg einmal täglich + Placebo für Tolterodin einmal täglich	Tolterodin retard 4 mg einmal täglich + Placebo für Mirabegron einmal täglich	▪ nicht erlaubte Medikation, insbesondere: Anticholinergika / Antispasmodika, Parkinson- Medikamente, trizyklische Antidepressiva, CYP 3A4-induzierende Medikamente, CYP2D6 und CYP3A4 Substrate mit geringer therapeutischer Breite und CYP3A4 und CYP2D6 Inhibitoren, periphere alpha-Adrenozeptoragonisten, Medikamente die Sinus-Tachykardie verursachen, Alpha-Antagonisten, Beta- Adrenozeptoragonisten (oral)
046	Mirabegron 50 mg einmal täglich + Placebo für Tolterodin einmal täglich	Tolterodin retard 4 mg einmal täglich + Placebo für Mirabegron einmal täglich	▪ nicht erlaubte Medikation, insbesondere: Anticholinergika / Antispasmodika, CYP2D6 Substrate mit geringer therapeutischer Breite, starke CYP3A4 Inhibitoren
048	Mirabegron 50 mg einmal täglich + Placebo für Tolterodin einmal täglich	Tolterodin retard 4 mg einmal täglich + Placebo für Mirabegron einmal täglich	▪ nicht erlaubte Medikation, insbesondere: Anticholinergika und Beta-2-Rezeptoragonisten, Antidepressiva, Antihistaminika, Parkinson- Medikamente, parasympatholytische Wirkstoffe und parasympathetische Blocker, 3A4- induzierende Medikamente, CYP2D6 und Substrate mit geringer therapeutischer Breite und CYP3A4 Inhibitoren
090	Mirabegron 50 mg einmal täglich + Placebo für Tolterodin einmal täglich	Tolterodin retard 4 mg einmal täglich + Placebo für Mirabegron einmal täglich	▪ nicht erlaubte Medikation, insbesondere: Anticholinergika / Antispasmodika, Beta-2- Adrenozeptoragonisten, andere ÜAB Behandlungen, Schleifendiuretika, cytochrome P450 (CYP) 3A4-induzierende Medikamente, CYP2D6 Substrate mit geringer therapeutischer Breite, starke CYP3A4 Inhibitoren,
a: Je nach Anzahl der Studienarme haben die Patienten bis zu 3 Placebo-Tabletten erhalten. Die Darstellung der Intervention und des Vergleichs beschränkt sich in der vorliegenden Tabelle auf die für die Bewertung relevanten Studienarme. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ÜAB: überaktive Blase; vs.: versus			

Der Studienpool des pU besteht aus einer Langzeitstudie (049) und 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090). Für die Nutzenbewertung wird primär die Langzeitstudie (049) herangezogen.

Die Langzeitstudie 049 war multizentrisch angelegt und wurde in Europa, Nordamerika, Südafrika und in Australien durchgeführt. Die Studiendauer betrug 12 Monate. In die Studie

waren erwachsene Patienten mit Symptomen der ÜAB eingeschlossen, von denen mehr als 80 % zuvor bereits eine der vorhergehenden Studien des pU zu Mirabegron durchlaufen hatten. Dies war entweder die Studie 046 oder die Studie 178-CL-047. Aus diesem Grund stufte der pU die Studie 049 als potenziell hoch verzerrt ein, berichtete die Ergebnisse lediglich separat und zog die Studie auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wurde die Studie 049 jedoch herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1) und stellt aufgrund der Dauer von 12 Monaten die wesentliche Datenbasis für die vorliegende Bewertung dar.

Bei der Langzeitstudie 049 handelte es sich um eine verblindete, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Mirabegron wurde in 2 Studienarmen jeweils zu 50 mg bzw. zu 100 mg täglich verabreicht. In die vorliegende Bewertung gingen nur die Patienten aus dem Studienarm ein, in dem zulassungskonform mit 50 mg Mirabegron (N = 815) täglich behandelt wurde. Die Patienten im Vergleichsarm (N = 813) erhielten Tolterodin retard 4 mg einmal täglich.

Bei den Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 handelte es sich um verblindete, randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte Studien, dabei war die Studie 044 eine Phase-IIb-Studie, während es sich bei den Studien 046, 048 und 090 um Phase-III-Studien handelte. In allen 4 Studien wurden Patienten mit Symptomen der ÜAB eingeschlossen. Die Studiendauer betrug jeweils 12 Wochen. In allen Studien wurde Mirabegron 50 mg täglich versus Tolterodin 4 mg untersucht. Darüber hinaus gab es jeweils Studienarme in denen Placebo oder nicht zulassungskonforme Dosierungen von Mirabegron verabreicht wurden. In die vorliegende Bewertung gingen jeweils nur die Studienarme ein, in denen Mirabegron zulassungskonform zu 50 mg täglich verabreicht wurde (Studie 044 [N = 169], Studie 046 [N = 497], Studie 048 [N = 380], Studie 090 [N = 372]) sowie die Studienarme, in denen Tolterodin zu 4 mg täglich verabreicht wurde (Studie 044 [N = 85], Studie 046 [N = 495], Studie 048 [N = 378], Studie 090 [N = 377]). Die Studie 044 wurde ausschließlich in Europa durchgeführt und die Studie 046 in Europa und in Australien. Dagegen wurde die Studie 048 nur in Japan und die Studie 090 in verschiedenen Ländern Asiens durchgeführt.

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Zeitpunkt Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Altersgruppen [Jahre] (%)	Geschlecht [w / m] (%)	Ethnie [Weiß / Asiaten / andere / fehlend] (%)	Therapieabbrecher n (%)
<i>52 Wochen</i>						
049			[< 75 / ≥ 75]			
Mirabegron	815	59 (13)	91 / 9	74 / 26	95,7 / 1,0 / 3,3 / -	186 (22,8)
Tolterodin	813	60 (12)	90 / 10	74 / 26	96,2 / 0,6 / 3,2 / -	192 (23,6)
<i>12 Wochen</i>						
044			[>75]			
Mirabegron	169	57 (13)	5	89 / 11	97,0 / 0 / 1,8 / 1,2	16 (9,5)
Tolterodin	85	57 (13)	6	81 / 19	95,3 / 2,4 / 1,2 / 1,2	3 (3,5)
046			[< 75 / ≥ 75]			
Mirabegron	497	59 (12)	91 / 9	72 / 28	98,9 / 0,4 / 0,6 / -	57 (11,5)
Tolterodin	495	59 (13)	93 / 7	73 / 27	99,4 / 0,2 / 0,4 / -	50 (10,1)
048			[≥ 70]			
Mirabegron	380	58 (14)	25	84 / 16	k. A.	31 (8,2)
Tolterodin	378	58 (14)	23	83 / 17	ausschließlich in Japan durchgeführt	23 (6,1)
090			[≥ 70]			
Mirabegron	372	54 (15)	14	68 / 32	0 / 100 / 0 / -	61 (16,4)
Tolterodin	377	54 (14)	14	65 / 35	0 / 100 / 0 / -	67 (17,8)
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich						

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Zeitpunkt Studie Gruppe	N	Inkontinenz-Typ [Drang- / gemischte^a / keine Inkontinenz] (%)	Symptombdauer [Monate] (Median [Min, Max])	med. Vorbehandlung der ÜAB^b [ja / nein] (%)
<i>52 Wochen</i>				
049				
Mirabegron	815	36 / 29 / 35	56,4 [3, 653]	55 / 45
Tolterodin	813	39 / 26 / 35	55,7 [3, 642]	55 / 45
<i>12 Wochen</i>				
044				
Mirabegron	169	40 / 28 / 32	31,0 [6, 343]	46 / 54
Tolterodin	85	45 / 28 / 27	43,0 [3, 230]	41 / 59
046				
Mirabegron	497	41 / 23 / 37	49,9 [3, 637]	51 / 49
Tolterodin	495	39 / 22 / 39	47,2 [3, 711]	49 / 51
048				
Mirabegron	380	62 / 29 / 8	49,0 [6, 486]	k. A.
Tolterodin	378	64 / 26 / 11	54,0 [6, 608]	k. A.
090				
Mirabegron	372	36 / 20 / 44	38,0 [3, 610]	52 / 48 ^c
Tolterodin	377	40 / 17 / 43	37,0 [3, 493]	51 / 49 ^c
a: Patienten mit Drang- und Stressinkontinenz				
b: 044: ≤ 1 Jahr vor Studienbeginn; 046 und 049: ohne zeitliche Einschränkung; 090: ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn; 049: tatsächlicher Anteil mit ÜAB-Medikation wird möglicherweise unterschätzt, da Medikamente, die ausschließlich im Rahmen einer früheren Studienteilnahme gegeben wurden, in dieser Auswertung nicht berücksichtigt wurden				
c: Es finden sich widersprüchliche Angaben der Ergebnisse in Modul 4 aus den Zusatzanalysen gegenüber dem Studienbericht				
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; med.: medikamentös; Min: Minimum; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ÜAB: überaktive Blase; vs.: versus				

In der Langzeitstudie 049 bestanden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnie sowie in Bezug auf die Krankheitsmerkmale keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie überwog der Anteil der Frauen bei weitem.

In den Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 bestanden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnie sowie in Bezug auf die Krankheitsmerkmale keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Studien. In allen Studien überwog der Anteil der Frauen bei weitem. In der Studie 048 waren knapp ein Viertel der Patienten über 70 Jahre alt. In Bezug auf die Ethnie gab es maßgebliche Unterschiede zwischen den Studien: An den Studien 044 und 046 nahmen weit überwiegend weiße Patienten teil. Zu der Studie 048

wurden keine Angaben zur Ethnie gemacht, da sie aber in Japan durchgeführt wurde, wird davon ausgegangen, dass ebenso wie in der Studie 090 hauptsächlich Asiaten in die Studie eingeschlossen wurden. Die Anzahl der Therapieabbrecher in der Studie 044 war im Mirabegronarm mit 9,5 % höher als im Tolterodinarm mit 3,5 %. In der Studie 048 war der Anteil der Patienten ohne Inkontinenz zu Studienbeginn mit 8 % im Mirabegronarm und 11 % im Tolterodinarm sehr viel niedriger als in den anderen Studien. Dies ist insofern schwer nachvollziehbar, als auch für diese Studie der Anteil der Patienten, der in die Inkontinenzbewertungen einging, unter 70 % lag (siehe Abschnitt 2.4.3 und Abschnitt 2.7.2.4.3). Darüber hinaus fanden sich für die Studie 048 keine Angaben zur Anzahl der Patienten die schon eine medikamentöse Vorbehandlung der ÜAB erhalten hatten.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung			
049	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
044	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
046	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
048	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
090	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig	

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle Studien als niedrig eingestuft. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der die Studie 049 als potenziell hoch verzerrt eingestuft hat (zur Begründung für die abweichende Einschätzung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1, 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - ÜAB-Symptomatik [Patient Perception of Bladder Condition (PPBC)]
 - ÜAB-Symptomatik [Overactive bladder questionnaire (OAB-q)]
 - ÜAB-Symptomatik [King's Health Questionnaire (KHQ)]
 - Gesundheitszustand [Euro-Qol-5D visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)]
 - Inkontinenz
 - Dranginkontinenz
 - Miktionshäufigkeit
 - imperativer Harndrang
 - Nykturie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (KHQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Mundtrockenheit [preferred term (PT)]
 - Abbruch wegen Mundtrockenheit (PT)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Endpunkte																		
	Gesamtmortalität	ÜAB-Symptomatik (PPBC)	ÜAB-Symptomatik (OAB-q ^a)	ÜAB-Symptomatik (KHQ ^b)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Inkontinenz	Inkontinenz (Responder)	Dranginkontinenz	Miktionshäufigkeit	Imperativer Harndrang	Imperativer Harndrang (Responder)	Nykturie	Nykturie (Responder)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q ^c)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (KHQ ^d)	SUE	Abbruch wegen UE	UE Mundtrockenheit	Abbruch wegen UE Mundtrockenheit
049	j	j	j	- ^e	j	n ^f	n ^f	n ^f	j	j	- ^e	j	- ^e	j	- ^e	j	j	j	j
044	j	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e	j ^g	n ^f	j ^g	j	j	j	j	j	- ^e	- ^e	j	j	j	j
046	j	j	j	- ^e	j	n ^f	n ^f	n ^f	j	j	- ^e	j	- ^e	j	- ^e	j	j	j	j
048	j	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e	n ^f	n ^f	n ^f	j	j	j	j	j	- ^e	j	j	j	j	j
090	j	- ^e	- ^e	j	- ^e	n ^f	n ^f	n ^f	j	j	j	j	j	- ^e	j	j	j	j	j

a: Symptomskala des OAB-q (Symptom Bother Score)
b: Symptomskala des KHQ (Symptom Severity Scale)
c: Lebensqualitätsskala des OAB-q
d: Lebensqualitätsskala des KHQ
e: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
f: keine verwertbaren Daten (zur Begründung siehe Abschnitte 2.7.2.4.3)
g: Für die Studie 044 wären Daten der Gesamtpopulation in Modul 5 vorhanden. Aufgrund des Fehlens relevanter Datenmengen – keine verwertbaren Daten für die Gesamtpopulation in der Langzeitstudie wie auch nicht in den übrigen Kurzzeitstudien – wurden die Daten der Studie für diesen Endpunkt jedoch nicht herangezogen
EQ-5D: Euro-QoL-5D; j: ja; KHQ: King's Health Questionnaire; n: nein; OAB-q: Overactive Bladder Symptom and Health-related Quality of Life Questionnaire; PPBC: Patient Perception of Bladder Condition; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ÜAB: überaktive Blase; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Studien- ebene	Endpunkte																			
		Gesamtmortalität	ÜAB-Symptomatik (PPBC)	ÜAB-Symptomatik (OAB-q ^d)	ÜAB-Symptomatik (KHQ ^b)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Inkontinenz	Inkontinenz (Responder)	Dranginkontinenz	Miktionshäufigkeit	Imperativer Harndrang	Imperativer Harndrang (Responder)	Nykturie	Nykturie (Responder)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q ^c)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (KHQ ^d)	SUE	Abbruch wegen UE	UE Mundtrockenheit	Abbruch wegen UE Mundtrockenheit	
049	N	N	H ^{e,f}	H ^e	– ^g	H ^e	– ^h	– ^h	– ^h	H ^e	H ^e	– ^g	H ^{e,f}	– ^g	H ^c	– ^g	N	N	N	N	
044	N	N	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ⁱ	– ^h	– ⁱ	H ^e	H ^e	H ^c	H ^{e,f}	H ^f	– ^g	– ^g	N	N	N	N	
046	N	N	H ^{e,f}	H ^e	– ^g	H ^e	– ^h	– ^h	– ^h	H ^e	H ^e	– ^g	H ^{e,f}	– ^g	H ^e	– ^g	N	N	N	N	
048	N	N	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^h	– ^h	– ^h	H ^e	H ^e	H ^c	H ^{e,f}	H ^f	– ^g	N ^j	N	N	N	N	
090	N	N	– ^g	– ^g	H ^f	– ^g	– ^h	– ^h	– ^h	H ^e	H ^e	H ^c	H ^{e,f}	H ^f	– ^g	H ^{f,k}	N	N	N	N	

a: Symptomskala des OAB-q
b: Symptomskala des KHQ
c: Lebensqualitätsskala des OAB-q
d: Lebensqualitätsskala des KHQ
e: Keine Angaben zum Anteil fehlender Werte in der LOCF-Auswertung
f: Anteil der in die Analyse nicht eingeschlossenen Patienten > 10 %
g: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
h: keine verwertbaren Daten (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)
i: Für die Studie 044 wären Daten der Gesamtpopulation in Modul 5 vorhanden. Aufgrund des Fehlens relevanter Datenmengen – keine Daten für die Gesamtpopulation in der Langzeitstudie wie auch nicht in den übrigen Kurzzeitstudien – wurden die Daten der Studie für diesen Endpunkt jedoch nicht herangezogen.
j: Anteil der in die Analyse nicht eingeschlossenen Patienten > 10 % für Domäne persönliche Beziehungen
k: Anteil der in die Analyse nicht eingeschlossenen Patienten > 30 % für Domäne persönliche Beziehungen
EQ-5D: Euro-QoI-5D; H: hoch; KHQ: King's Health Questionnaire; N: niedrig; OAB-q: Overactive Bladder Symptom and Health-related Quality of Life Questionnaire; PPBC: Patient Perception of Bladder Condition; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ÜAB: überaktive Blase; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von der des pU ab.

Die Endpunkte ÜAB-Symptomatik (PPBC, OABq, EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (OABq) in der Studie 046 sowie ÜAB-Symptomatik (KHQ) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (KHQ) in der Studie 090 wurden abweichend vom pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang und Nykturie in den Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 wurde abweichend vom pU als hoch eingestuft.

Für die Studie 049 hatte der pU alle Endpunkte zu Nebenwirkungen als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da er die Studie selbst als potenziell hoch verzerrt bewertet. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen und zur Mortalität wurden in der vorliegenden Dossierbewertung als potenziell niedrig verzerrt eingestuft, wie auch die Studie selbst als potenziell niedrig verzerrt bewertet wird. Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Mirabegron und Tolterodin bei Patienten mit ÜAB zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Das Peto Odds Ratio (OR) bietet in manchen Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Bradburn et al. [3] empfehlen die Peto-OR-Methode aufgrund ihrer Simulationsergebnisse bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$), kleinen oder moderaten Effektschätzern und wenn bei der Mehrzahl der Studien die Fallzahl in beiden Gruppen ähnlich ist. Daher wurde das Peto-OR in diesen Situationen als Schätzer für das relative Risiko verwendet. Sind solche Situationen mehrheitlich innerhalb einer Meta-Analyse vertreten, wird diese ebenfalls anhand der Peto-OR-Methode durchgeführt.

Falls für bestimmte Endpunkte weder skalenspezifische Irrelevanzschwellen noch Responderanalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird dann -0,2 verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig unterhalb dieser Irrelevanzschwelle, 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 [4].

Inkontinenzdaten nur für Teilpopulation

Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz legt der pU in Modul 4 Auswertungen vor, in die nur solche Patienten eingingen, die schon zu Studienbeginn ein Ereignis (Inkontinenz, Dranginkontinenz) hatten. Dies sind nur zwischen 38 % und 69 % der Gesamtpopulationen der Studien. Er beschreibt die Ergebnisse zur Inkontinenz und zur Dranginkontinenz damit nur für eine Teilpopulation der Studien und auch nur für eine Teilpopulation der Patienten, die gemäß der Zulassung mit Mirabegron behandelt werden können. Es ist möglich, dass im Verlauf der Studie auch bei den Patienten, die zu Studienbeginn noch keine Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz aufweisen, eine entsprechende Symptomatik auftritt. Daten für die Teilpopulation der Patienten ohne Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz zu Studienbeginn legt der pU aber nicht vor. Aus diesem Grund kann aus den in Modul 4 des Dossiers vorliegenden Daten keine Aussage für die Gesamtpopulation zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz abgeleitet werden.

In Modul 5 lagen mit Ausnahme der Studie 044 ebenfalls nur Auswertungen für die Teilpopulationen mit Inkontinenzereignis zu Studienbeginn vor. Aufgrund des Fehlens relevanter Datenmengen – keine Daten für die Gesamtpopulation in der Langzeitstudie wie auch nicht in den übrigen Kurzzeitstudien – wurden die Daten der Gesamtpopulation der Studie 044 für den Endpunkt Inkontinenz nicht herangezogen.

Grundsätzlich würde auch die Möglichkeit bestehen, die Teilpopulationen der Patienten mit Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn getrennt von denen ohne solche Ereignisse zu betrachten und für diese Teilpopulationen eine eigene Bewertung abzuleiten. Für eine Interpretation der Analysen dieser Teilpopulationen wären allerdings Auswertungen für beide Teilpopulationen zu allen interessierenden Endpunkten nötig, diese liegen aber nur unvollständig vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Daten der Langzeitstudie primär relevant

In der Nutzenbewertung wurden primär die Daten der Langzeitstudie 049 nach 12 Monaten sowie ergänzend die der 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) nach 12 Wochen herangezogen. Die Abbildungen der Meta-Analysen der Kurzzeitstudien befinden sich in Anhang A.

Da die Langzeitstudie 049 ein geringes Verzerrungspotenzial aufweist, ist grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen möglich. Werden die Ergebnisse der Langzeitstudie durch die der Kurzzeitstudien gestützt, ist auch die Ableitung von Belegen möglich. Diese Einschätzung entspricht derjenigen des pU, der ebenfalls Belege ableitet, allerdings ausschließlich auf Basis der Kurzzeitstudien. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Tabelle 11: Ergebnisse Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Endpunkt Zeitpunkt Studie	Mirabegron		Tolterodin		Mirabegron vs. Tolterodin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität					
52 Wochen					
049	812	3 (0,4)	812	2 (0,2)	1,49 [0,26; 8,64] ^a ; > 0,999 ^b
12 Wochen					
044	169	0 (0)	85	0 (0)	n. b.
046	493	0 (0)	495	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,20] ^c ; 0,349 ^d
048	379	0 (0)	378 ^e	0 (0)	n. b.
090	369 ^e	0 (0)	372 ^e	0 (0)	n. b.
a: eigene Berechnung, Peto-OR b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test c: eigene Berechnung, RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) e: Es finden sich widersprüchliche Angaben in Modul 4 aus den Zusatzanalysen gegenüber dem Studienbericht. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten nur wenige Todesfälle auf. In der Langzeitstudie 049 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 traten keine Todesfälle auf. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse zur Morbidität.

Tabelle 12: Ergebnisse Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin
	Zeitpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	
Morbidität							
ÜAB-Symptomatik (PPBC) ^c							
52 Wochen							
049	655	3,85 (0,04)	-0,76 (0,04)	673	3,80 (0,04)	-0,83 (0,04)	0,07 [-0,05; 0,19]; 0,25
12 Wochen							
044				Endpunkt nicht erhoben			
046	416	4,13 (0,05)	-0,98 (0,06)	426	4,32 (0,05)	-1,01 (0,06)	0,02 [-0,13; 0,18]; 0,79
048				Endpunkt nicht erhoben			
090				Endpunkt nicht erhoben			
ÜAB-Symptomatik (OAB-q – Symptom Bother Score) ^d							
52 Wochen							
049	779	44,59 (0,75)	-13,07 (0,66)	781	44,17 (0,74)	-14,37 (0,66)	1,30 [-0,52; 3,12]; 0,16
12 Wochen							
044				Endpunkt nicht erhoben			
046	465	49,56 (0,93)	-19,61 (0,86)	469	50,31 (0,93)	-18,47 (0,86)	-1,15 [-3,53; 1,24]; 0,35
048				Endpunkt nicht erhoben			
090				Endpunkt nicht erhoben			
ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale) ^d							
52 Wochen							
049				Endpunkt nicht erhoben			
12 Wochen							
044				Endpunkt nicht erhoben			
046				Endpunkt nicht erhoben			
048				Endpunkt nicht erhoben			
090	313	31,71 (0,85)	-9,66 (0,75) ^e	311	31,68 (0,83)	-9,72 (0,75) ^e	0,06 [-2,01; 2,13]; 0,95
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ^f							
52 Wochen							
049	776	68,89 (0,75)	6,44 (0,54)	777	70,60 (0,72)	6,33 (0,54)	0,12 [-1,38; 1,62]; 0,88
12 Wochen							
044				Endpunkt nicht erhoben			
046	466	65,11 (0,90)	6,87 (0,76)	467	63,51 (0,91)	6,10 (0,76)	0,77 [-1,33; 2,87]; 0,47
048				Endpunkt nicht erhoben			
090				Endpunkt nicht erhoben			

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Endpunkt Zeitpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin
	Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a,b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a,b} (SE)
Inkontinenz	keine verwertbaren Daten für die Gesamtpopulation						
Dranginkontinenz	keine verwertbaren Daten für die Gesamtpopulation						
Miktionshäufigkeit (Anzahl der Miktionen/24h)							
<i>52 Wochen</i>							
049	789	11,13 (0,10)	-1,26 (0,08)	791	10,94 (0,09)	-1,38 (0,08)	0,13 [-0,11; 0,36]; 0,29
<i>12 Wochen</i>							
044	167	11,85 (0,26)	-2,15 (0,19)	85	12,31 (0,40)	-2,05 (0,27)	
046	473	11,65 (0,14)	-1,94 (0,11)	475	11,55 (0,13)	-1,60 (0,11)	
048	369	11,15 (0,14)	-1,68 (0,11)	368	11,10 (0,13)	-1,43 (0,11)	
090	360	12,05 (0,22)	-2,05 (0,16)	361	12,09 (0,19)	-1,50 (0,16)	
Gesamt							-0,32 [-0,51; -0,14]; < 0,001 ^g Hedges' g -0,14 [-0,21; -0,06] ^h
imperativer Harndrang (Anzahl der imperativer Harndrang-Episoden/24h)							
<i>52 Wochen</i>							
049	788	5,67 (0,13)	-1,62 (0,11)	788	5,45 (0,12)	-1,62 (0,11)	-0,00 [-0,30; 0,30]; 0,98
<i>12 Wochen</i>							
044	166	5,94 (0,30)	-1,75 (0,28)	85	5,38 (0,40)	-1,65 (0,39)	
046	470	5,72 (0,17)	-2,22 (0,15)	472	5,79 (0,16)	-2,04 (0,15)	
048	369	4,27 (0,15)	-1,85 (0,13)	368	4,13 (0,15)	-1,71 (0,13)	
090	359	5,16 (0,24)	-2,27 (0,20)	359	5,41 (0,23)	-2,27 (0,20)	
Gesamt							-0,12 [-0,36; 0,11]; 0,310 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Endpunkt Zeitpunkt	Mirabegron		Tolterodin		Mirabegron vs. Tolterodin		
	Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N		Patienten mit Ereignissen n (%)	
imperativer Harndrang (Responder) ⁱ							
52 Wochen							
049				Endpunkt nicht erhoben			
12 Wochen							
044	166	24 (14,5)	85	13 (15,3)			
046				Endpunkt nicht erhoben			
048	369	84 (22,8)	368	73 (19,8)			
090	337	104 (30,9)	333	103 (30,9)			
Gesamt					1,05 [0,88; 1,24]; 0,599 ^g		
Endpunkt Zeitpunkt	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a, b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Nykturie (Anzahl der nächtlichen Miktionen/24h) ^j							
52 Wochen							
049	693	2,08 (0,05)	-0,45 (0,04)	693	2,02 (0,05)	-0,42 (0,04)	-0,03 [-0,14; 0,08]; 0,58
12 Wochen							
044	142	1,70 (0,09)	-0,58 (0,07)	72	1,78 (0,12)	-0,54 (0,10)	
046	423	2,09 (0,06)	-0,56 (0,05)	433	2,14 (0,06)	-0,45 (0,05)	
048	323	1,72 (0,06)	-0,45 (0,05)	332	1,71 (0,06)	-0,43 (0,05)	
090	337	2,30 (0,08)	-0,57 (0,07)	335	2,41 (0,10)	-0,40 (0,07)	
Gesamt							-0,08 [-0,16; -0,00]; 0,039 ^g Hedges' g -0,09 [-0,17; -0,01] ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Endpunkt Zeitpunkt Studie	Mirabegron		Tolterodin		Mirabegron vs. Tolterodin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nykturie (Responder ⁱ)					
52 Wochen					
049			Endpunkt nicht erhoben		
12 Wochen					
044	142	34 (23,9)	72	13 (18,1)	
046			Endpunkt nicht erhoben		
048	323	55 (17,0)	332	57 (17,2)	
090	318	32 (10,1)	309	33 (10,7)	
Gesamt					1,03 [0,81; 1,32]; 0,807 ^g
<p>a: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung b: adjustiert für Baselinewerte c: negative Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung auf einer Skala von 0 bis 6 d: negative Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung auf einer Skala von 0 bis 100 e: keine LOCF-Auswertung f: positive Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung g: eigene Berechnung aus Meta-Analyse h: berechnet aus Meta-Analyse i: Responsekriterium: kein Ereignis zum Behandlungsende (gemessen in den 3 Tagen vor der letzten Visite) j: Für diesen Endpunkt lagen ausschließlich Auswertungen zu Patienten vor, die schon zu Studienbeginn Nykturie Ereignisse aufwiesen. Da der Anteil dieser Patienten in allen Studien über 80 % betrug, können die Auswertungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden</p> <p>EQ-5D: Euro-QoL-5D; h: Stunden; KHQ: King's Health Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OAB-q: Overactive Bladder Symptom and Health-related Quality of Life Questionnaire; PPBC: Patient Perception of Bladder Condition; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; ÜAB: überaktive Blase; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Morbidität – Wahrnehmung der Symptome durch die Patienten

ÜAB-Symptomatik (PPBC)

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (PPBC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der Endpunkt nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (PPBC) nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings stellt der pU den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (PPBC) als Lebensqualitätsendpunkt dar.

ÜAB-Symptomatik (OAB-q – Symptom Bother Score)

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (OAB-q – Symptom Bother Score) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der Endpunkt nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (OAB-q – Symptom Bother Score) nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings stellt der pU den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (OAB-q – Symptom Bother Score) als Lebensqualitätsendpunkt dar.

ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale)

Der Endpunkt ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale) wurde in der Langzeitstudie 049 sowie in den Kurzzeitstudien 044, 046, 048 nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale) nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings stellt der pU den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale) als Lebensqualitätsendpunkt dar.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der Endpunkt nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings stellt der pU den Endpunkt als Lebensqualitätsendpunkt dar.

Morbidität – Häufigkeit der Symptome***Inkontinenz***

Zu dem Endpunkt Inkontinenz lagen weder aus der Langzeitstudie noch aus den Kurzzeitstudien verwertbare Daten für die Gesamtpopulationen der Studien vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Inkontinenz nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In Anhang C sind die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn ergänzend dargestellt.

Dranginkontinenz

Zu dem Endpunkt Dranginkontinenz lagen weder aus der Langzeitstudie noch aus den Kurzzeitstudien verwertbare Daten für die Gesamtpopulationen der Studien vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Dranginkontinenz nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In Anhang C sind die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn ergänzend dargestellt.

Miktionshäufigkeit

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich für den Endpunkt Miktionshäufigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Miktionshäufigkeit nicht belegt.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirabegron ableitet.

Imperativer Harndrang

Für den Endpunkt imperativer Harndrang zeigte sich in der Analyse der Änderung im Verlauf der Studie weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus lagen für die Kurzzeitstudien 044, 048 und 090, nicht jedoch für die Langzeitstudie 049 und die Kurzzeitstudie 046, Responderanalysen für den Endpunkt imperativer Harndrang vor. Die Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 zeigte für die Responderanalysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt imperativer Harndrang nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nykturie

Für den Endpunkt Nykturie zeigte die Analyse der Änderung im Verlauf der Studie in der Langzeitstudie 049 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Darüber hinaus lagen für die Kurzzeitstudien 044, 048 und 090, nicht jedoch für die Langzeitstudie 049 und die Kurzzeitstudie 046, Responderanalysen für den Endpunkt Nykturie vor. Die Meta-

Analyse der Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 zeigte für die Responderanalysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Nykturie nicht belegt.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirabegron ableitet.

Zusammenfassung

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigt sich weder für die patientenberichteten Endpunkte, die die Belastung der Patienten durch die Symptome der ÜAB widerspiegeln, noch für die Endpunkte, die allein die Häufigkeit der Symptomatik abbilden, ein Vorteil für Mirabegron. Damit lässt sich auch in der Gesamtschau der Morbiditätsendpunkte kein Zusatznutzen für Mirabegron ableiten. Darüber hinaus liegen für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz keine Daten für die Gesamtpopulation vor. Damit fehlen relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 13: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Instrument Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin	
	Zeitpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Overactive Bladder Symptom and Health-related Quality of Life Questionnaire (OAB-q)^c								
OAB-q – Gesamtscore								
<i>52 Wochen</i>								
	049	779	66,56 (0,77)	10,53 (0,59)	783	67,31 (0,76)	11,42 (0,58)	-0,90 [-2,52; 0,73]; 0,28
<i>12 Wochen</i>								
	044					Endpunkt nicht erhoben		
	046	468	62,02 (0,96)	16,04 (0,77)	470	61,04 (0,97)	14,80 (0,77)	1,24 [-0,91; 3,38]; 0,26
	048					Endpunkt nicht erhoben		
	090					Endpunkt nicht erhoben		
OAB-q – Krankheitsbewältigung								
<i>52 Wochen</i>								
	049	780	60,84 (0,93)	12,01 (0,70)	783	61,10 (0,93)	13,33 (0,70)	-1,32 [-3,26; 0,62]; 0,18
<i>12 Wochen</i>								
	044					Endpunkt nicht erhoben		
	046	468	54,21 (1,13)	18,46 (0,94)	470	53,05 (1,15)	17,83 (0,94)	0,63 [-1,97; 3,23]; 0,64
	048					Endpunkt nicht erhoben		
	090					Endpunkt nicht erhoben		
OAB-q – Betroffenheit								
<i>52 Wochen</i>								
	049	781	65,93 (0,89)	11,58 (0,67)	784	66,72 (0,86)	12,42 (0,67)	-0,84 [-2,68; 1,01]; 0,38
<i>12 Wochen</i>								
	044					Endpunkt nicht erhoben		
	046	469	61,39 (1,12)	18,31 (0,87)	470	60,13 (1,17)	16,16 (0,87)	2,15 [-0,27; 4,57]; 0,08
	048					Endpunkt nicht erhoben		
	090					Endpunkt nicht erhoben		
OAB-q – Schlaf								
<i>52 Wochen</i>								
	049	781	62,13 (0,89)	10,63 (0,67)	784	62,98 (0,90)	11,24 (0,67)	-0,61 [-2,48; 1,26]; 0,52
<i>12 Wochen</i>								
	044					Endpunkt nicht erhoben		
	046	469	59,10 (1,16)	15,11 (0,88)	470	58,44 (1,18)	13,94 (0,88)	1,17 [-1,26; 3,60]; 0,35
	048					Endpunkt nicht erhoben		
	090					Endpunkt nicht erhoben		

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Instrument Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin	
	Zeitpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
OAB-q – soziale Einschränkung								
52 Wochen								
049	780	81,04 (0,76)	6,42 (0,50)	785	82,42 (0,74)	7,16 (0,50)	-0,74 [-2,12; 0,64]; 0,29	
12 Wochen								
044				Endpunkt nicht erhoben				
046	469	78,43 (0,99)	10,00 (0,68)	470	77,72 (1,02)	8,78 (0,68)	1,22 [-0,68; 3,11]; 0,21	
048				Endpunkt nicht erhoben				
090				Endpunkt nicht erhoben				
King's Health Questionnaire (KHQ)^d								
KHQ – allgemeine Gesundheit								
52 Wochen								
049				Endpunkt nicht erhoben				
12 Wochen								
044				Endpunkt nicht erhoben				
046				Endpunkt nicht erhoben				
048	365	31,92 (0,93)	-2,67 (0,91) ^e	365	33,90 (0,94)	-1,42 (0,91) ^e		
090	313	45,21 (1,11)	-5,71 (1,05) ^e	311	45,50 (1,28)	-4,29 (1,06) ^e		
Gesamt							-1,32 [-3,23; 0,58]; 0,174 ^f	
KHQ – Bedeutung der Blasenprobleme								
52 Wochen								
049				Endpunkt nicht erhoben				
12 Wochen								
044				Endpunkt nicht erhoben				
046				Endpunkt nicht erhoben				
048	365	47,67 (1,40)	-14,52 (1,22) ^e	365	49,41 (1,38)	-10,55 (1,22) ^e	-3,97 [-7,35; -0,60]; 0,021	
							Hedges' g	
							-0,17 [-0,32; -0,03]	
090	313	68,48 (1,62)	-11,74 (1,53) ^e	311	71,38 (1,51)	-15,50 (1,54) ^e	3,76 [-0,49; 8,01]; 0,08	
Gesamt							Heterogenität: Q = 7,82; p = 0,005; I ² = 87,2 % ^f	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Instrument Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin	
	Zeitpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)		Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)
KHQ – Einschränkung im Alltag								
52 Wochen								
	049				Endpunkt nicht erhoben			
12 Wochen								
	044				Endpunkt nicht erhoben			
	046				Endpunkt nicht erhoben			
	048	365	34,66 (1,24)	-11,38 (1,07) ^e	365	35,21 (1,21)	-8,74 (1,07) ^e	
	090	311	52,20 (1,76)	-12,65 (1,43) ^e	311	52,89 (1,66)	-12,78 (1,43) ^e	
	Gesamt							-1,58 [-4,22; 1,07]; 0,242 ^f
KHQ – körperliche Einschränkung								
52 Wochen								
	049				Endpunkt nicht erhoben			
12 Wochen								
	044				Endpunkt nicht erhoben			
	046				Endpunkt nicht erhoben			
	048	365	37,08 (1,39)	-10,86 (1,09) ^e	365	38,58 (1,42)	-7,92 (1,09) ^e	
	090	311	54,02 (1,74)	-11,75 (1,41) ^e	311	52,95 (1,71)	-11,52 (1,41) ^e	
	Gesamt							-1,88 [-4,47; 0,71]; 0,154 ^f
KHQ – soziale Einschränkung								
52 Wochen								
	049				Endpunkt nicht erhoben			
12 Wochen								
	044				Endpunkt nicht erhoben			
	046				Endpunkt nicht erhoben			
	048	365	19,38 (1,17)	-6,20 (0,91) ^e	365	19,63 (1,10)	-5,93 (0,91) ^e	
	090	312	36,50 (1,71)	-9,74 (1,28) ^e	310	36,11 (1,68)	-8,36 (1,29) ^e	
	Gesamt							-0,64 [-2,71; 1,42]; 0,542 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Instrument Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin
	Zeitpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	
KHQ – persönliche Beziehungen							
52 Wochen							
049							Endpunkt nicht erhoben
12 Wochen							
044							Endpunkt nicht erhoben
046							Endpunkt nicht erhoben
048	263	10,20 (1,16)	-2,87 (0,80) ^e	278	8,03 (0,93)	-3,27 (0,77) ^e	0,40 [-1,78; 2,58]; 0,72
090							keine verwertbaren Ergebnisse ^e
KHQ – Gefühlszustand							
52 Wochen							
049							Endpunkt nicht erhoben
12 Wochen							
044							Endpunkt nicht erhoben
046							Endpunkt nicht erhoben
048	365	36,59 (1,32)	-10,39 (1,10) ^e	365	36,47 (1,33)	-9,26 (1,10) ^e	
090	313	43,56 (1,69)	-12,13 (1,34) ^e	311	45,09 (1,82)	-10,22 (1,34) ^e	
Gesamt							-1,44 [-3,79; 0,91]; 0,229 ^f
KHQ – Schlaf / Energie							
52 Wochen							
049							Endpunkt nicht erhoben
12 Wochen							
044							Endpunkt nicht erhoben
046							Endpunkt nicht erhoben
048	365	27,76 (1,22)	-9,57 (0,96) ^e	365	30,00 (1,24)	-7,70 (0,96) ^e	
090	313	45,53 (1,48)	-11,55 (1,19) ^e	311	43,30 (1,54)	-9,58 (1,20) ^e	
Gesamt							-1,91 [-3,98; 0,16]; 0,071 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Instrument Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin	
	Zeitpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^{a, b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
KHQ – Schweregrad / Peinlichkeit								
52 Wochen								
	049							Endpunkt nicht erhoben
12 Wochen								
	044							Endpunkt nicht erhoben
	046							Endpunkt nicht erhoben
	048	365	30,50 (0,98)	-8,19 (0,75) ^e	365	30,16 (0,97)	-7,92 (0,75) ^e	
	090	312	29,64 (1,36)	-6,56 (0,86) ^e	311	30,27 (1,36)	-7,30 (0,86) ^e	
	Gesamt							0,17 [-1,39; 1,73]; 0,833 ^f
<p>a: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung</p> <p>b: adjustiert für Werte zu Studienbeginn</p> <p>c: OAB-q: Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, positive Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung.</p> <p>d: KHQ: Die Scores der einzelnen Domänen können Werte zwischen 0 und 100 annehmen, negative Veränderungen gegenüber Studienbeginn stehen für eine Verbesserung.</p> <p>e: keine LOCF-Auswertung</p> <p>f: eigene Berechnung aus Meta-Analyse</p> <p>g: Mehr als 30 % fehlender Werte in beiden Armen: Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten werden die Ergebnisse der Studie als nicht valide bewertet, sodass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>								

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Overactive bladder questionnaire

Für den Endpunkt OAB-q zeigte sich in der Langzeitstudie 049 weder im Gesamtscore noch in den einzelnen Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der OAB-q nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich weder im Gesamtscore noch in den einzelnen Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt OAB-q nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

King's Health Questionnaire

In der Langzeitstudie 049 und in den Kurzzeitstudien 044 sowie 046 wurde der Endpunkt KHQ nicht erhoben. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 048 und 090 zeigte sich in 8 von 9 Domänen des KHQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Domäne KHQ – Bedeutung der Blasenprobleme – zeigte sich bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien 048 und 090 ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. In der Kurzzeitstudie 048 zeigte sich in der Domäne Bedeutung der Blasenprobleme ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Für die Kurzzeitstudie 090 ergab sich für die Domäne Bedeutung der Blasenprobleme kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt KHQ nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen

Tabelle 14: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Mirabegron		Tolterodin		Mirabegron vs. Tolterodin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE					
<i>52 Wochen</i>					
049	812	485 (59,7)	812	508 (62,6)	
<i>12 Wochen</i>					
044	169	74 (43,8)	85	41 (48,2)	
046	493	211 (42,8)	495	231 (46,7)	
048	379	281 (74,1)	378 ^a	305 (80,7)	
090	369 ^a	107 (29,0)	372 ^a	128 (34,4)	
SUE					
<i>52 Wochen</i>					
049	812	42 (5,2)	812	44 (5,4)	0,95 [0,63; 1,44]; 0,825
<i>12 Wochen</i>					
044	169	1 (0,6)	85	1 (1,2)	
046	493	14 (2,8)	495	11 (2,2)	
048	379	3 (0,8)	378 ^a	4 (1,1)	
090	369 ^a	5 (1,4)	372 ^a	6 (1,6)	
Gesamt					1,02 [0,57; 1,83]; 0,948 ^b
Abbruch wegen UE					
<i>52 Wochen</i>					
049	812	48 (5,9)	812	46 (5,7)	1,04 [0,70; 1,55]; 0,832
<i>12 Wochen</i>					
044	169	4 (2,4) ^a	85	1 (1,2) ^a	
046	493	24 (4,9)	495	22 (4,4)	
048	379	12 (3,2)	378 ^a	12 (3,2)	
090	369 ^a	9 (2,4)	372 ^a	11 (3,0)	
Gesamt					1,03 [0,69; 1,53]; 0,895 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Endpunkt <i>Zeitpunkt Studie</i>	Mirabegron		Tolterodin		Mirabegron vs. Tolterodin
	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mind. einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE Mundtrockenheit					
<i>52 Wochen</i>					
049	812	23 (2,8)	812	70 (8,6)	0,33 [0,21; 0,52]; < 0,001
<i>12 Wochen</i>					
044	169	3 (1,8)	85	3 (3,5)	0,50 [0,10; 2,44]; 0,394
046	493	14 (2,8)	495	50 (10,1)	0,28 [0,16; 0,50]; < 0,001
048	379	10 (2,6)	378 ^a	55 (14,6)	0,18 [0,09; 0,35]; < 0,001
090	369 ^a	18 (4,9)	372 ^a	30 (8,1)	0,60 [0,34; 1,07]; 0,082
Gesamt					Heterogenität: Q = 7,98, p = 0,046, I ² = 62,4 % ^c
Abbruch wegen UE Mundtrockenheit					
<i>52 Wochen</i>					
049	812	3 (0,4)	812	4 (0,5)	0,75 [0,17; 3,31] ^d ; > 0,999 ^e
<i>12 Wochen</i>					
044	169	0 (0)	85	0 (0)	
046	493	0 (0)	495	1 (0,2)	
048	379	0 (0)	375 ^a	3 (0,8)	
090	366 ^a	1 (0,3)	371 ^a	2 (0,5)	
Gesamt					0,31 [0,06; 1,56]; 0,157 ^c
a: Es finden sich widersprüchliche Angaben in Modul 4 aus den Zusatzanalysen gegenüber dem Studienbericht b: berechnet aus Meta-Analyse. c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse d: eigene Berechnung, Peto-OR e: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Nebenwirkungen

In Anhang B sind die in der Langzeitstudie 049 am häufigsten aufgetretenen UE, SUE und Abbrüche wegen UE dargestellt.

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Mundtrockenheit

Für den Endpunkt Mundtrockenheit zeigte sich in der Langzeitstudie 049 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirabegron. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien ($p < 0,2$) sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. In den Kurzzeitstudien 044 und 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 046 und 048 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirabegron. Um diese Heterogenität zu erklären, wurden zusätzlich Subgruppenanalysen herangezogen und Alter als Effektmodifikator identifiziert ($< / \geq 65$ Jahre). In beiden Altersgruppen zeigt sich jeweils eine homogene Situation mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Mirabegron (siehe Abbildung 17 in Anhang A). Die Gesamtschau der Lang- und Kurzzeitstudien ermöglicht es daher, die Wahrscheinlichkeit eines Belegs für diesen Endpunkt abzuleiten. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Mirabegron.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen Mundtrockenheit

Für den Endpunkt Abbruch wegen Mundtrockenheit zeigte sich in der Langzeitstudie 049 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für diesen Endpunkt nicht belegt.

Den Endpunkt Abbruch wegen Mundtrockenheit stellt der pU in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Vom pU wurden

entsprechende Analysen für die Merkmale Alter ($</\geq 65$ Jahre) und Geschlecht vorgelegt. Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in den Studien a priori spezifiziert. Für die darüber hinaus als relevant angesehenen Merkmale Zentrums- und Ländereffekte legt der pU keine Analysen vor.

Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Für die Langzeitstudie 049 lagen nur für den Endpunkt Mundtrockenheit Subgruppenanalysen vor. Diese zeigten keinen Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal. Die Subgruppenanalysen der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nur für die Endpunkte herangezogen, in denen die Ergebnisse zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens relevant waren. Für den Endpunkt Mundtrockenheit zeigte sich in den Kurzzeitstudien ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe auch Abschnitt 2.4.3 und Abbildung 17). Darüber hinaus wurden keine Effektmodifikatoren für Mirabegron identifiziert.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.2 sowie 4.3.2.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Patienten mit ÜAB keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin. Es ergibt sich jedoch ein Beleg für einen geringeren Schaden von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Mundtrockenheit.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15). Die Ableitung des Zusatznutzens basiert primär auf den Ergebnissen der Langzeitstudie 049. Sofern die Ergebnisse der Kurzzeit-

studien ergänzend zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit herangezogen wurden, findet sich ein entsprechender Hinweis in der Fußnote der Tabelle.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirabegron vs. Tolterodin

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron vs. Tolterodin Ereignisanteil bzw. MWD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,4 % vs. 0,2 % Peto-OR: 1,49 [0,26; 8,64] ^c p > 0,999 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
ÜAB-Symptomatik (PPBC)	-0,76 vs. -0,83 MWD: 0,07 [-0,05; 0,19] p = 0,25	Zusatznutzen nicht belegt
ÜAB-Symptomatik (OAB-q – Symptom Bother Score)	-13,07 vs. -14,37 MWD: 1,30 [-0,52; 3,12] p = 0,16	Zusatznutzen nicht belegt
ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale)	Endpunkt in Langzeitstudie nicht erhoben	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand EQ-5D-VAS	6,44 vs. 6,33 MWD: 0,12 [-1,38; 1,62] p = 0,88	Zusatznutzen nicht belegt
Inkontinenz	keine verwertbaren Daten	Zusatznutzen nicht belegt
Dranginkontinenz	keine verwertbaren Daten	Zusatznutzen nicht belegt
Miktionshäufigkeit	-1,26 vs. -1,38 ^e MWD: 0,13 [-0,11; 0,36] p = 0,29	Zusatznutzen nicht belegt
imperativer Harndrang	-1,62 vs. -1,62 ^e MWD: -0,00 [-0,30; 0,30] p = 0,98	Zusatznutzen nicht belegt
Nykturie	-0,45 vs. -0,42 ^e MWD: -0,03 [-0,14; 0,08] p = 0,58	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
OAB-q – Gesamtscore	10,53 vs. 11,42 MWD: -0,90 [-2,52; 0,73] p = 0,28	Zusatznutzen nicht belegt
King's Health Questionnaire (KHQ)	Endpunkt in Langzeitstudie nicht erhoben	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron vs. Tolterodin Ereignisanteil bzw. MWD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	5,2 % vs. 5,4 % RR: 0,95 [0,63; 1,44] p = 0,825	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	5,9 % vs. 5,7 % RR: 1,04 [0,70; 1,55] p = 0,832	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UE Mundtrockenheit	2,8 % vs. 8,6 % RR: 0,33 [0,21; 0,52] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg ^f	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE Mundtrockenheit	0,4 % vs. 0,5 % Peto-OR: 0,75 [0,17; 3,31] ^c p > 0,999 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung, Peto-OR d: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test e: Änderung der Anzahl der Ereignisse/24 h f: Beleg, abgeleitet aus der ergänzenden Betrachtung der Kurzzeitstudien</p> <p>EQ-5D: Euro-QoL-5D; h: Stunden; KHQ: King's Health Questionnaire; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OAB-q: Overactive Bladder Symptom and Health-related Quality of Life Questionnaire; OR: Odds Ratio; PPBC: Patient Perception of Bladder Condition; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ÜAB: überaktive Blase; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Mundtrockenheit)	–
Wegen der fehlenden Auswertungen für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz ist keine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen möglich.	

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich. Da jedoch für die patientenrelevanten Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz Auswertungen für die Gesamtpopulation fehlen, ist eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nicht möglich. Auch für die Teilpopulation der Patienten mit Inkontinenz zu Studienbeginn kann keine abschließende Abwägung erfolgen. Zwar liegen für diese Teilpopulation Auswertungen zur Inkontinenz vor, es fehlen aber Auswertungen für weitere Endpunkte wie patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusammenfassend ist für Patienten mit Symptomen der ÜAB ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.	Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trospiumchlorid	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf retardierte Formulierungen von Tolterodin beschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie 049

1. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; safety (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
2. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; efficacy and quality of life (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
3. Astellas Pharma Europe. A randomized, double-blind, parallel group, active controlled, multicenter long-term study to assess the safety and efficacy of the beta-3 agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in subjects with symptoms of overactive bladder [online]. In: Pharmnet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 03.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
4. Astellas. A randomized, double-blind, parallel group, active controlled, multi-center long-term study to assess the safety and efficacy of the beta-3 agonist mirabegron (YM178) 50 mg qd and 100 mg qd in subjects with symptoms of overactive bladder: phase 3 long-term safety study; study 178-CL-049 (TAURUS); clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
5. Astellas Pharma Europe. A randomized, double-blind, parallel group, active controlled, multicenter long-term study to assess the safety and efficacy of the beta-3 agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in subjects with symptoms of overactive bladder [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.03.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001452-39.
6. Astellas Pharma. Study to test the long term safety and efficacy of the beta-3 agonist mirabegron (YM178) in patients with symptoms of overactive bladder: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2013 [Zugriff: 03.03.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688688>.
7. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a b3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol 2013; 63(2): 296-305.

Studie 044

1. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; safety (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
2. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; efficacy and quality of life (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.

3. Astellas. A randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled, multi-center dose ranging study with the beta-3 agonist YM178 in patients with symptomatic overactive bladder: study 178-CL-044 (DRAGON); clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
4. Astellas Pharma Europe. A randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled, multi-center dose ranging study with the beta-3 agonist YM178 in patients with symptomatic overactive bladder (DRAGON) [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002256-17.
5. Astellas Pharma. A study of YM178 in patients with symptomatic overactive bladder (DRAGON): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.07.2013 [Zugriff: 31.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337090>.
6. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2013; 24(9): 1447-1458.

Studie 046

1. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; safety (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
2. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; efficacy and quality of life (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
3. Astellas Pharma Europe. A randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of the beta-3 agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in subjects with symptoms of overactive bladder [online]. In: PharmNet.bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 05.03.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
4. Astellas. A randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of mirabegron in subjects with symptoms of overactive bladder: study 178-CL-046 (SCORPIO); clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
5. Astellas Pharma Europe. A randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of the beta-3 agonist YM178 (50 mg qd and 100 mg qd) in subjects with symptoms of overactive bladder [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001451-19.
6. Astellas Pharma. Study to test the efficacy and safety of the beta-3 agonist mirabegron (YM178) in patients with symptoms of overactive bladder: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2013 [Zugriff: 31.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689104>.

7. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Hoye K, Milsom I et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2012; 63(2): 283-295.

Studie 048

1. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; safety (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
2. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; efficacy and quality of life (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
3. Astellas. A double-blind group comparison study in patients with overactive bladder: study 178-CL-048; phase III study of YM178; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
4. Astellas Pharma. A study to evaluate safety and efficacy of YM178 in patients with overactive bladder: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.07.2013 [Zugriff: 31.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966004>.
5. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113(6): 951-960.

Studie 090

1. Astellas Pharma Global Development. Study 178-CL-090: post hoc baseline characteristics study for ITT [unveröffentlicht]. 2014.
2. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; safety (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
3. Astellas Pharma Global Development. Post hoc analysis; efficacy and quality of life (subgroup and total analysis) [unveröffentlicht]. 2014.
4. Astellas Pharma Global Development. A phase 3, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of mirabegron (YM178) in Asian patients with symptoms of overactive bladder: study 178-CL-090; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
5. Astellas Pharma. A study of YM178 in subjects with symptoms of overactive bladder: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.09.2013 [Zugriff: 03.03.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01043666>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet der Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase wie Dranginkontinenz und / oder vermehrten Harndrang die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trosipiumchlorid.

Der pU wählt den Wirkstoff Tolterodin und folgt damit der Festlegung des G-BA. Allerdings beschränkt er seine Wahl auf retardierte Formulierungen und zwar konkret auf die Darreichungsform 4 mg retard. Er begründet dies mit der besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit der Retardformulierung.

Aus der Festlegung des G-BA ergibt sich die Beschränkung auf Tolterodin 4 mg retard nicht. Tolterodin ist als 1 mg oder 2 mg Tablette [6] sowie als 4 mg oder 2 mg retard Kapsel [7] verfügbar und für das Anwendungsgebiet der überaktiven Blase zugelassen. Gemäß der Festlegung des G-BA sind alle Darreichungsformen eines Wirkstoffs zu berücksichtigen.

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde der Festlegung des G-BA gefolgt.

Insgesamt hat die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU jedoch keine Konsequenz für das vorliegende Bewertungsergebnis, da sich der Studienpool für direkt vergleichende Studien durch eine Beschränkung auf die retardierten Formulierungen nicht ändert (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Mirabegron bezüglich patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

Die Einschlusskriterien des pU entsprechen im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Mirabegron [8].

Als Vergleichstherapie benennt der pU Tolterodin 4 mg einmal täglich oder Tolterodin 2 mg einmal täglich bei Vorliegen von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen oder bei Vorliegen von Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen.

Wie bereits im Abschnitt 2.7.1 beschrieben, wird diesem Vorgehen nicht gefolgt und für die vorliegende Bewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin sowohl in der retardierten Formulierung (einmal tägliche Gabe von 2 mg / 4 mg) als auch der nicht retardierten Formulierung (zweimal tägliche Gabe von 1 mg / 2 mg) herangezogen

Der pU schließt Studien mit einer Studiendauer von mindestens 12 Wochen ein. Diese sei patientenrelevant und stelle eine adäquate Basis dar, um den Zusatznutzen von Mirabegron abzubilden. Die Studiendauer von 12 Wochen stehe zudem im Einklang mit der aktuellen Guideline der EMA [9].

Dem Einschlusskriterium des pU wird nur mit Einschränkung gefolgt. Da es sich bei der Therapie des Syndroms der ÜAB um eine Dauertherapie handelt, wird beim Vorliegen von Daten zu mehreren Auswertungszeitpunkten (> 12 Wochen) primär die Betrachtung längerer Beobachtungszeiten als sinnvoll erachtet. Dieses Vorgehen deckt sich auch mit den Empfehlungen der EMA, die zur Beurteilung der Sicherheit Langzeitdaten von mindestens 12 Monaten fordert [9].

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU verweist in diesem Abschnitt auf die verwendeten Bewertungsbögen zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-F (Modul 4). Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die einzuschließenden RCTs gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14 inklusive CONSORT-Flowchart [10]). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die jeweils untersuchte Studienpopulation anhand von demografischen Charakteristika und weiteren, den Krankheitsstatus darstellenden Charakteristika zu beschreiben. Die ausgewählten Charakteristika sind weitgehend ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. Die in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellten Patientencharakteristika weichen von denjenigen in Modul 4, Tabelle 4-14, geringfügig ab. Beispielsweise wurden Angaben zur Ethnie ergänzt.

Endpunkte

Der pU gibt an, die Bewertung der Einzelstudien anhand von patientenrelevanten Endpunkten durchzuführen. Er trifft diesbezüglich eine Vorauswahl und begründet die Relevanz der ausgewählten Endpunkte.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Studiendauer

Als Auswertungszeitpunkte gibt der pU 12 Wochen und 12 Monate an. Für die Dossierbewertung wird primär der längere Beobachtungszeitraum herangezogen.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird gefolgt. Bei stetigen bzw. ordinalen Endpunkten gibt der pU an, bei Vorhandensein von validierten Relevanzkriterien Mittelwertdifferenzen als Effektmaß zu benutzen, stehen keine validierten Relevanzkriterien zur Verfügung verwendet der pU Hedges' g. Diesem Vorgehen wird weitestgehend gefolgt. Für die Verwendung von Hedges' g für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt der pU keine Irrelevanzschwelle an. Der pU beschreibt vielmehr (beispielsweise in Abschnitt 4.3.1.3.1 Ergebnisse zum Endpunkt mittlere Harnfrequenz/24h), dass er statistisch signifikante standardisierte Effekt gleichzeitig als relevant einschätzt, da einerseits die Veränderung vom Patienten direkt berichtet wird und es andererseits keine validierten Schweregrade gäbe. Damit nimmt er keine Abgrenzung von statistischer Signifikanz und Relevanz vor. Diesem Vorgehen wird nicht

gefolgt. Bei der Verwendung vom Effektmaß Hedges' g wird als Irrelevanzschwelle der Wert 0,2 genommen.

Darüber hinaus können entsprechende Responderanalysen durchgeführt werden, wenn validierte Relevanzkriterien existieren, um sowohl die Relevanz als auch das Ausmaß eines Unterschieds abzuschätzen. Der pU hat für die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Inkontinenz, imperativer Harndrang und Nykturie in Modul 4 keine Responderanalysen dargestellt, obwohl sie teilweise in den Studien präspezifiziert waren. Abweichend vom pU werden die Responderanalysen zu den Endpunkten Inkontinenz, Nykturie und imperativer Harndrang für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Wie in den Allgemeinen Methoden Version 4.1 [4] beschrieben, werden zur Darstellung der Heterogenität im Rahmen einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten Prädiktionsintervalle [11-13] verwendet. Im Gegensatz zu einem Konfidenzintervall, das die Präzision eines geschätzten Effekts quantifiziert, überdeckt ein 95 %-Prädiktionsintervall den wahren Effekt einer einzelnen (neuen) Studie mit Wahrscheinlichkeit 95 %. Dabei ist es wichtig zu beachten, dass ein Prädiktionsintervall nicht zur Beurteilung der statistischen Signifikanz eines Effekts herangezogen wird. Das 95 %-Prädiktionsintervall wird deutlich unterscheidbar von einem Konfidenzintervall in Form eines Rechtecks in Forest Plots dargestellt, wenn mindestens 4 Studien vorhanden sind und wenn die grafische Darstellung der Heterogenität wichtig ist. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn aufgrund von zu großer Heterogenität gar kein gepoolter Effekt präsentiert wird.

Sensitivitätsanalysen

In Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen bzgl. der Wahl des Effektmaßes bei binären Endpunkten beschrieben. Als Grund wird die Anforderung (für das Dossier) genannt.

Darüber hinaus beschreibt der pU in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 die Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit zusätzlich zum Safety-Kollektiv auch für das Full-Analysis-Set-Inkontinenz-Kollektiv als weitere Sensitivitätsanalyse vorzunehmen. Bei dieser Auswertung handelt es sich nicht um die Untersuchung methodischer Faktoren, sondern um die Darstellung eines Teils der Patientenpopulationen, die als Subgruppenanalyse bezeichnet werden kann.

Subgruppenmerkmale

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Die gewählte Methodik wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Der pU gibt an, Effektmodifikationen für folgende Merkmale zu prüfen:

- Alter (</≥ 65 Jahre)
- Geschlecht

In Modul 4 wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Diese vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in den Studien jeweils a priori spezifiziert. Die darüber hinaus in der Dossiervorlage geforderten Merkmale Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte werden vom pU in Modul 4 seines Dossiers nicht zur Überprüfung von Effektmodifikationen herangezogen. In Hinblick auf das Merkmal Krankheitsschwere bzw. -stadium begründet der pU dies damit, dass keine anerkannte Klassifikation der ÜAB vorliege. Dem wird gefolgt. In Bezug auf das Merkmal Zentrums- und Ländereffekte argumentiert der pU, die Studien seien nicht dafür geplant, eventuelle Effektunterschiede zwischen Zentren und Ländern zu erhärten. Die Studien seien gerade multizentrisch und länderübergreifend angelegt, um eine gewisse Heterogenität zwischen Zentren und Ländern zu überdecken. Dem wird nicht gefolgt. Es wäre sinnvoll gewesen, eine mögliche Effektmodifikation durch die Merkmale Zentrums- und Ländereffekte zu prüfen. Darüber hinaus wären Subgruppenanalysen für die Patienten mit oder ohne Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn wünschenswert gewesen.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Mirabegron identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst 5 direkt vergleichende RCTs. Dies sind zum einen die 4 12-wöchigen Kurzzeitstudien: 044, 046, 048 und 090. Zum anderen ist es die 12-monatige Langzeitstudie 049. In allen 5 Studien wird Mirabegron mit Tolterodin verglichen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU stellt das Design und die Patientencharakteristika der Studien dar, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron einschließt. Die Angaben sind grundsätzlich umfassend und nachvollziehbar.

Relevanz der Langzeitstudie 049

Der pU gibt an, die Ergebnisse der Langzeitstudie 049 weder zum Auswertungszeitpunkt 12 Wochen noch nach 12 Monaten in die metaanalytische Gesamtbetrachtung der Ergebnisse einzubeziehen, und die Ergebnisse lediglich separat zu berichten. Der pU begründet dies mit den Besonderheiten, die sich aus seiner Sicht aus dem Design der Studie 049 ergeben und die dazu führen, dass er die Studie 049 als potenziell hoch verzerrt einschätzt. Dies sei darin begründet, dass über 80 % der in die Studie 049 eingeschlossenen Patienten zuvor an der Studie 046 (ebenfalls im Studienpool des pU) bzw. an der Studie 178-CL-047 (eine placebo-kontrollierte Zulassungsstudie zu Mirabegron) teilgenommen hatten und diese auch beendet haben mussten. Zwar habe es eine 30-tägige Wash-out-Phase gegeben, trotzdem seien ca. 45 % der Patienten in der Studie 049 mit Mirabegron bzw. ca. 14 % mit Tolterodin vorbehandelt. Darüber hinaus mussten die Patienten die Vorläuferstudien vollständig

durchlaufen haben, das heißt, sie durften die Behandlung nicht aufgrund von Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsproblemen vorzeitig abgebrochen haben. Somit handle es sich um eine selektierte Patientenpopulation. Aus diesen Gründen seien die Ergebnisse der Studie 049 potenziell hoch verzerrt. Der pU zieht die Studie 049 zudem nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Dem wird nicht gefolgt. In Bezug auf die Vorbehandlung der Patienten ist festzuhalten, dass sich aus der Zulassung von Mirabegron keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Vorbehandlung der ÜAB ergeben. Auch in die vom pU eingeschlossenen Kurzzeitstudien sind vorbehandelte Patienten eingegangen und zwar in vergleichbarem Ausmaß wie in die Studie 049 (siehe Tabelle 7). Die Patienten der Studie 049 wurden nach einer 30-tägigen Wash-out-Phase und einer 2-wöchigen Placebo-run-in-Phase zu einem der Behandlungsarme randomisiert. Somit ist von Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen auszugehen (weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial befinden sich in Abschnitt 2.7.2.4.2). In der Studie 046 haben im Mirabegronarm 11,5 % und im Tolterodinarm 10,1 % der Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen. In der Studie 178-CL-047 waren es 13,3 % der Patienten im Mirabegronarm und 15,2 % der Patienten im Placeboarm. Es ist also nicht von einer selektierten Patientenpopulation auszugehen. Daher gibt es insgesamt keinen Anhalt dafür, dass die Ergebnisse der Studie 049 nicht auf die Gesamtpopulation übertragbar sind.

In Bezug auf die Auswertungszeitpunkte der Studie 049 werden primär die Ergebnisse nach 12 Monaten als relevant für die Nutzenbewertung angesehen, da es sich bei der Therapie des Syndroms der ÜAB um eine Dauertherapie handelt. Auch die EMA fordert für Studien zum Syndrom der ÜAB eine Studiendauer von 12 Monaten, um die Sicherheit beurteilen zu können [9]. Da ein Teil der in die Langzeitstudie 049 eingeschlossenen Patienten zuvor die Kurzzeitstudie 046 durchlaufen hatte, gehen Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt 12 Wochen für einen Teil der Patienten bereits aus der Studie 046 in die Bewertung ein. Wegen dieser Überschneidung werden die Ergebnisse der Studie 049 nach 12 Wochen für die Dossierbewertung nicht herangezogen.

Zusammenfassend findet die vorliegende Dossierbewertung primär auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 049 zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate statt. Die Ergebnisse der 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) nach 12 Wochen werden ergänzend betrachtet. Werden die Ergebnisse der Langzeitstudie durch die der Kurzzeitstudie gestützt, so kann die Ergebnissicherheit von einem Hinweis auf einen Beleg heraufgestuft werden. Die Ergebnisse der Studie 049 für den Auswertungszeitpunkt 12 Wochen werden nicht herangezogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2 pauschal, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der 5 Studien in seinem Studienpool auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sei, da Diagnostik, eventuelle Vorbehandlungen und Patientencharakteristika dem deutschen Versorgungskontext entsprächen. Der pU führt jedoch keine Quellen an, anhand derer sich diese Aussagen überprüfen ließen.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 044, 046, 048 und 090 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie 049 als hoch und begründet dies damit, dass über 80 % der in die Studie 049 eingeschlossenen Patienten zuvor an der Studie 046 (ebenfalls im Studienpool des pU) bzw. an der Studie 178-CL-047 (eine placebokontrollierte Zulassungsstudie zu Mirabegron) teilgenommen und diese auch beendet haben. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Aufgrund der erneut durchgeführten Randomisierung, nach einer 30-tägigen Wash-out-Phase und einer 2-wöchigen Placebo-run-in-Phase, ist von einer Strukturgleichheit in den Behandlungsarmen auszugehen, welche durch die Aufrechterhaltung der Verblindung erhalten bleibt. Entgegen der Bewertung des pU wird die Studie 049 als potenziell niedrig verzerrt eingestuft (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.1).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die eingeschlossenen Endpunkte Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und UE Mundtrockenheit ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird im Wesentlichen gefolgt. Die Ergebnisse für die Studie 049 werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell niedrig verzerrt eingestuft, da sie bereits auf Studienebene als niedrig verzerrt eingestuft wurde und keine weiteren verzerrenden Aspekte bekannt sind.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die eingeschlossenen Endpunkte ÜAB-Symptomatik (PPBC), ÜAB-Symptomatik (KHQ) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (KHQ) sind nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird im Wesentlichen gefolgt. Für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (PPBC) werden neben der Begründung des hohen Anteils der nicht in die Analyse eingeschlossenen Patienten, keine Angaben zu dem Anteil an fehlenden Werten gemacht, welche durch die Ersetzungsstrategie des last observation carried forward (LOCF) ersetzt wurden. Des Weiteren fehlt eine Begründung dafür ob LOCF in dieser Situation angemessen ist. Für die Domäne persönliche Beziehungen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (KHQ) in der Studie 090 ist der Anteil der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten hoch, weshalb die Ergebnisse zu der Domäne persönliche Beziehungen in dieser Studie als nicht valide bewertet werden. Diese Ergebnisse werden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. In der Studie 048 ist unter dem Aspekt „adäquate Umsetzung des intention to treat (ITT)-Prinzips“ nicht berücksichtigt, dass in die Auswertungen für die Domäne persönliche Beziehungen dieses Endpunkts ein relevanter Anteil von Patienten nicht eingegangen ist (> 10 %). Daher wird das

Verzerrungspotenzial der Domäne persönliche Beziehungen in der Studie 048 als hoch eingestuft.

Bei der Bewertung für die Endpunkte ÜAB-Symptomatik (PPBC), ÜAB-Symptomatik (KHQ) und Nykturie ist unter dem Aspekt „adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt, dass in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patienten nicht eingegangen sind (> 10 %). Darüber hinaus wurden keine Angaben zum Anteil fehlender Werte in den einzelnen Studien für die Endpunkte ÜAB-Symptomatik (PPBC) und Nykturie vorgelegt, welche mittels LOCF ersetzt wurden. Des Weiteren fehlt eine Begründung dafür, ob LOCF in dieser Situation angemessen ist. Vor diesem Hintergrund ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen.

Die Endpunkte ÜAB-Symptomatik (OAB-q), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang und gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q) werden für alle Studien als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da keine Angaben zum Anteil fehlender Werte in den einzelnen Studien vorgelegt wurden, welcher mittels LOCF ersetzt wurde. Des Weiteren fehlt eine Begründung dafür, ob LOCF in diesen Situationen angemessen ist.

Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz, sowie die Responderanalysen zum Endpunkt Inkontinenz als nicht valide bewertet, sodass diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurde zusätzlich der Endpunkt Abbruch wegen UE Mundtrockenheit, sowie zusätzliche Responderanalysen zu den Endpunkten imperativer Harndrang und Nykturie für die Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet. Die Responderanalysen wurden ausschließlich für die Studien 044, 048 und 090 erhoben und daher wird das Verzerrungspotenzial auch nur für diese Studien bewertet. Die Responderanalysen zu dem Endpunkt imperativer Harndrang werden für alle Studien als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da keine Angaben zum Anteil fehlender Werte in den einzelnen Studien vorgelegt wurde, welche mittels LOCF ersetzt wurden. Des Weiteren fehlt eine Begründung dafür, ob LOCF in dieser Situation angemessen ist. Die Responderanalysen zu dem Endpunkt Nykturie werden ebenfalls für alle Studien als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da in diese Auswertungen ein relevanter Anteil von Patienten gar nicht eingegangen ist (> 10 %) und somit eine „adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht gegeben ist. Der zusätzlich betrachtete Endpunkt Abbruch wegen UE Mundtrockenheit wurde für alle Studien erhoben und als potenziell niedrig verzerrt eingestuft.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- mittlere Harnfrequenz / 24 Stunden (Miktionshäufigkeit): eingeschlossen
- mittlere Anzahl imperativer Harndrang-Episoden / 24 Stunden (imperativer Harndrang): eingeschlossen
- mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden (Inkontinenz): eingeschlossen
- mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden (Dranginkontinenz): eingeschlossen
- mittlere nächtliche Harnfrequenz / 24 Stunden (Nykturie): eingeschlossen

In den Studien des pU wurden die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang und Nykturie anhand von Patiententagebüchern erhoben. In den Tagebüchern wurde die Anzahl der Miktionen, der Episoden mit imperativem Harndrang, der Inkontinenz- sowie Dranginkontinenzepisoden und der Nykturien dokumentiert. Die Patienten führten die Tagebücher jeweils über 3 Tage zu Studienbeginn, zu den jeweiligen Arztbesuchen während der Studien und zu Studienende. Anhand der jeweiligen Aufzeichnungen über 3 Tage wurde dann der mittlere Wert pro 24 Stunden berechnet.

Der pU führt an, die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang und Nykturie seien patientenrelevant und eine Verbesserung bezüglich eines dieser Endpunkte entspräche einer direkt verringerten Symptomatik. Dem wird nur teilweise gefolgt.

Relevanz patientenberichteter Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Miktionshäufigkeit, Häufigkeit von Episoden von Inkontinenz, Dranginkontinenz, imperativer Harndrang und Nykturie bilden zwar zusammen die Symptomatik des Syndroms der ÜAB ab, daraus kann aber nicht abgeleitet werden, dass jegliche Änderung dieser Symptomatik einen patientenrelevanten Nutzen darstellt (siehe unten). Auch gemäß der Guideline der EMA kann eine Verbesserung des Syndroms der ÜAB nicht allein aus einer quantitativen Verbesserung einzelner Symptome abgeleitet werden, sondern sollte primär auf patientenberichtete Endpunkte gestützt werden, die die Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich der Behandlungseffekte erfassen [9].

In den vorgelegten Studien wurden patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität erhoben, vom pU jedoch der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet. Hierbei handelt es sich um die Erfassung der ÜAB-Symptomatik bzw. des subjektiven Gesundheitszustandes mittels:

- Patient Perception of Bladder Condition (PPBC)
- dem Symptom Bother Score des Overactive bladder questionnaire (OAB-q),
- der Symptom Severity Scale des King's Health Questionnaire (KHQ) sowie
- der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D.

Abweichend vom Vorgehen des pU werden diese Endpunkte primär als patientenrelevante Endpunkte der Morbidität zugeordnet. Eine ausführlichere Beschreibung der einzelnen Instrumente findet sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Charakterisierung der Symptomatik der ÜAB

Miktionshäufigkeit, imperativer Harndrang, Nykturie und Inkontinenz stellen die wesentlichen Symptome der ÜAB dar und sind von daher als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten. Unklar ist jedoch, welche Änderungen als relevant zu betrachten sind, z. B. welche Änderungen der Miktionshäufigkeit (ggf. abhängig von der Ausgangssymptomatik) von Patienten im Alltag als relevant eingeschätzt werden. 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. Für alle Morbiditätsendpunkte, die ausschließlich die Häufigkeit von Symptomepisoden beschreiben, gilt daher in besonderem Maße, dass sie nur anhand belastbarer Relevanzkriterien zu interpretieren sind. Diese legt der pU jedoch nicht vor. Darüber hinaus sind diese Endpunkte nur in der Gesamtschau zu interpretieren. Ob eine Änderung dieser Endpunkte zu einer relevanten Verbesserung für die Patienten führt, hängt dabei in besonderem Maße von deren subjektiver Wahrnehmung ab.

Auch in der EMA Richtlinie werden zudem für die Auswertung der Endpunkte zur Häufigkeit der Symptomatik und der Einschätzung ihrer klinischen Relevanz Responderanalysen empfohlen [9]. Der pU liefert in Modul 4 seines Dossiers jedoch ausschließlich Auswertungen auf der Basis von Mittelwertdifferenzen. Für diejenigen Endpunkte, für die in Modul 5 Responderanalysen vorlagen, werden diese zusätzlich zur Mittelwertdifferenz für die Bewertung herangezogen. Dies betrifft die Endpunkte Häufigkeit der Inkontinenz, des imperativen Harndrangs und der Nykturie. Als Responsekriterium gilt, dass das jeweilige Symptom bei der letzten Visite am Studienende nicht mehr auftritt. Gemessen wird dies jeweils anhand der Tagebucheintragen der Patienten in den 3 Tagen vor der Visite.

Daten nur für Teilpopulation

Für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz legt der pU in Modul 4 Auswertungen vor, in die nur solche Patienten eingingen, die schon zu Studienbeginn ein Ereignis (Inkontinenz oder Dranginkontinenz) hatten. Derartige Auswertungen sind mit Blick auf die Studienpopulation nicht adäquat, weil sie nur eine Teilpopulation abbilden und damit keine Aussagen für die gesamte Studienpopulation erlauben. In allen Studien des pU hatte jeweils mindestens ein Drittel der Patienten zu Studienbeginn noch kein Inkontinenzereignis. In Modul 5 lagen mit Ausnahme der Studie 044 ebenfalls nur Auswertungen für die Teilpopulationen mit Ereignis zu Studienbeginn vor. Aufgrund des Fehlens relevanter Datenmengen – keine Daten für die Gesamtpopulation in der Langzeitstudie wie auch nicht in den übrigen Kurzzeitstudien – wurden die Daten der Gesamtpopulation der Studie 044 für den Endpunkt Inkontinenz nicht herangezogen. Darüber hinaus lagen keine Daten dazu vor, ob bei Patienten ohne Inkontinenzereignis zu Studienbeginn im Verlauf der Studie derartige Ereignisse auftraten. Aus diesen Gründen kann aus den in Modul 4 des Dossiers vorliegenden Auswertungen weder für die Gesamtpopulation noch für die Teilpopulation der Patienten, bei denen zu Studienbeginn noch keine Inkontinenz oder Dranginkontinenz auftraten, eine Aussage zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz abgeleitet werden.

Grundsätzlich würde auch die Möglichkeit bestehen, die Teilpopulationen der Patienten mit Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn getrennt von denen ohne solche Ereignisse zu betrachten und für die Teilpopulationen mit und ohne Inkontinenzereignisse eine eigene Bewertung abzuleiten. Für eine Interpretation der Analysen dieser Teilpopulationen wären allerdings Auswertungen zu allen interessierenden Endpunkten nötig. Der pU macht für diese Teilpopulationen keine vollständigen Angaben sondern legt nur Analysen der Inkontinenz und zu Nebenwirkungen für die Patienten mit Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn vor. Somit ist ebenfalls keine umfassende Aussage zum Zusatznutzen von Mirabegron für die Teilpopulationen der Studien mit und ohne Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn möglich. Die Auswertungen der Teilpopulationen mit Inkontinenzereignissen zu Studienbeginn für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz werden in Anhang C ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D visuelle Analogskala (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der pU präsentiert den EQ-5D VAS in Modul 4 seines Dossiers als Lebensqualitätsendpunkt. Der EQ-5D erfasst jedoch den Gesundheitszustand und wird in der Dossierbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Dabei schätzt der Patient auf der visuellen Analogskala seinen Gesundheitszustand zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) ein.

Der pU stellt Auswertungen zur mittleren Änderung jeweils gegenüber den Werten zu Studienbeginn dar.

- Overactive bladder questionnaire (OAB-q): eingeschlossen

Der OAB-q ist ein validiertes Instrument [14-17] welches die Symptomatik der ÜAB und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit ÜAB abbildet. Der pU präsentiert den QAB-q in Modul 4 seines Dossiers als Lebensqualitätsendpunkt.

Mit dem OAB-q wird die Symptomatik der ÜAB über einen Symptom Bother Score anhand von 8 Items erfasst und in der vorliegenden Dossierbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Der Symptom Bother Score erfasst das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patienten durch ein spezifisches Symptom über eine Skala von 1 bis 6 (von „das Symptom: beeinträchtigt mich nicht“ bis zu „das Symptom beeinträchtigt mich sehr stark“). Der Symptom Bother Score kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung des Patienten bedeuten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im OAB-q über die 4 Domänen Krankheitsbewältigung (8 Items), Betroffenheit (7 Items), Schlaf (5 Items) und soziale Einschränkung (5 Items) sowie einen daraus abgeleiteten Gesamtscore abgebildet. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, hier gehen höhere Werte mit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher.

Der pU stellt Auswertungen zur mittleren Änderung jeweils gegenüber den Werten zu Studienbeginn für den Symptom Bother Score sowie den Gesamtscore sowie die 4 einzelnen Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

- Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) score: eingeschlossen

Der pU stellt den PPBC in Modul 4 seines Dossiers als Lebensqualitätsendpunkt dar. Der PPBC score erfasst jedoch das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patienten durch die Symptomatik der ÜAB anhand eines einzelnen Items auf einer 6-Punkte-Skala (von „der Patient hat keine Probleme durch die ÜAB“ bis zu „der Patient hat sehr starke Probleme durch die ÜAB“). Je höher der Punktwert, desto stärker die Beeinträchtigung des Patienten durch die ÜAB. Der PPBC geht als Morbiditätsendpunkt in die vorliegende Dossierbewertung ein.

Der pU stellt Auswertungen zur mittleren Änderung jeweils gegenüber den Werten zu Studienbeginn dar.

- King's Health Questionnaire (KHQ): eingeschlossen

Der KHQ ist ein validiertes Instrument [18] und wird vom pU in Modul 4 seines Dossiers als Lebensqualitätsendpunkt dargestellt. Der KHQ umfasst 10 verschiedene Domänen, darunter eine Symptom Severity Scale. Die Symptom Severity Scale wird in der vorliegenden Dossierbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Die verbleibenden Domänen erfassen Einschränkung im Alltag, körperliche Einschränkung, soziale Einschränkung,

persönliche Beziehungen, Gefühlszustand, Schlaf / Energie, Schweregrad / Peinlichkeit sowie allgemeine Gesundheit und die Bedeutung der Blasenprobleme. Die Werte für die einzelnen Domänen liegen zwischen 0 und 100, wobei ein niedrigerer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet. Einen Gesamtscore über alle Domänen gibt es für den KHQ nicht.

Der pU stellt Auswertungen zur mittleren Änderung jeweils gegenüber den Werten zu Studienbeginn für alle 10 Domänen dar.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- UE die zum Studienabbruch führten: eingeschlossen
- UE von speziellem Interesse: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 seines Dossiers eine Reihe von Nebenwirkungen in der Kategorie „unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ dar. Dies sind: Mundtrockenheit, Obstipation, Kopfschmerz, Harnwegsinfekt / Zystitis, Harnverhalt, Hypertonie, kardiale Arrhythmie und Schwindel. Die Auswahl trifft der pU auf Basis der Fachinformationen der Intervention und Vergleichstherapien. Das Vorgehen wird für die Nutzenbewertung nicht übernommen. Stattdessen werden zum einen die in der Langzeitstudie 049 häufiger aufgetretenen UE aufgelistet. Zum anderen werden die Ergebnisse zu spezifischen UE dargestellt, sofern sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Die in die Dossierbewertung einbezogenen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse sind:

- Mundtrockenheit
- Abbruch wegen Mundtrockenheit

Der pU operationalisiert Mundtrockenheit in Modul 4 seines Dossiers als alle Ereignisse die über die PTs Mundtrockenheit, Halstrockenheit und Aptyalismus erfasst wurden. Diese Operationalisierung war in keiner der Studien a priori geplant. In der vorliegenden Dossierbewertung wird der Endpunkt über den PT Mundtrockenheit abgebildet.

Zusammenfassend gehen folgende Endpunkte in die Dossierbewertung ein:

- Gesamtmortalität
- ÜAB-Symptomatik (PPBC)
- ÜAB-Symptomatik (OAB-q)

- ÜAB-Symptomatik (KHQ)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Inkontinenz
- Dranginkontinenz
- Miktionshäufigkeit
- imperativer Harndrang
- Nykturie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (OAB-q)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (KHQ)
- SUE
- Abbruch wegen UE
- Mundtrockenheit (PT)
- Abbruch wegen Mundtrockenheit

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionsterme in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.22 ff des Dossiers dar. Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kommentare zu Ergebnissen

Im Dossier des pU wurde für kontinuierliche Endpunkte die Ergebnisse einer ANCOVA-Analyse aus den einzelnen Studien dargestellt und für die Meta-Analyse verwendet. In einigen Studien wurde neben dieser Analyse ebenfalls für einige Endpunkte ein Modell für wiederholte Messungen verwendet, wodurch auf eine Ersetzung von fehlenden Werten verzichtet werden kann. In der Studie 046 wurde außerdem ein nicht parametrisches Modell für einige Endpunkte verwendet. Eine Begründung für die Wahl des verwendeten ANCOVA-Modells in dem vorliegenden Dossiers, sowie eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse aus den anderen verwendeten Modellen als Sensitivitätsanalyse fehlt.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mirabegron herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mirabegron herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mirabegron herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagesicherheit der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können die Kategorien Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, die zur Ableitung dieser Kategorien angewendet wird, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [4].

Der pU zieht für die Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 seines Dossiers die 4 Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 heran. Diese schätzt er als von höchster Qualität und niedrig verzerrt ein. Die von ihm erhobenen Endpunkte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Nebenwirkungen schätzt der pU alle als unmittelbar patientenrelevant ein. Er geht bei der Aussagekraft seiner Nachweise von der höchsten Evidenzstufe aus und leitet Belege ab.

Im Gegensatz zum Vorgehen des pU erfolgte die Dossierbewertung primär auf Grundlage der Ergebnisse der Langzeitstudie 049 zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate. Die Ergebnisse der 4 Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Die Patientenrelevanz insbesondere der Morbiditätsendpunkt ergibt sich nicht unmittelbar, sondern ist nur in der Gesamtschau aller Ergebnisse zu interpretieren (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Grundsätzlich können aus der Langzeitstudie 049 Hinweise, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Werden die Ergebnisse der Langzeitstudie 049 durch die Ergebnisse der Kurzzeitstudien gestützt, ist auch die Ableitung von Belegen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 heran. Der pU leitet für erwachsene Patienten mit ÜAB in der Gesamtschau einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Mirabegron ab. Er gründet diese Einschätzung auf die Analysen der Endpunkte Miktionshäufigkeit, Nykturie, UE und Mundtrockenheit.

Auf Basis der Ergebnisse zu den Endpunkten Miktionshäufigkeit und Nykturie leitet der pU jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab, da die Verringerung dieser Ereignisse unter Mirabegron für den Patienten unmittelbar erfahrbar sei. Des Weiteren führt der pU aus, dass die Schwere der Symptomatik dieser beiden Endpunkte patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen werde. Insgesamt seien Miktionshäufigkeit und Nykturie als Morbiditätsendpunkte zwischen schwerwiegend und nicht schwerwiegend einzustufen.

Dem wird nicht gefolgt. Aus den Angaben im Dossier kann nicht nachvollzogen werden, dass es sich bei Miktionshäufigkeit und Nykturie um schwerwiegende Symptome handelt. Da die Symptome, wie auch der pU selbst anführt, patientenindividuell unterschiedlich wahrgenommen werden, ist eine Interpretation der Effekte nur in der Gesamtschau der Ergebnisse möglich. Darüber hinaus zieht der pU auch keine Irrelevanzschwelle heran, die eine Beurteilung der Relevanz der statistisch signifikanten Effekte ermöglichen würde.

Auf Basis der Ergebnisse zu dem Endpunkt UE leitet der pU einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab. Er führt aus, dass der Effekt zugunsten von Mirabegron überwiegend auf leichte Nebenwirkungen und bei diesen in erster Linie auf das UE Mundtrockenheit zurückzuführen sei. Der Endpunkt UE wird in der Dossierbewertung nur ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Effekte durch das UE Mundtrockenheit gehen über den Endpunkt UE von speziellem Interesse (Mundtrockenheit) in die Ergebnisse ein.

Aufgrund der Ergebnisse zu dem Endpunkt Mundtrockenheit leitet der pU einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er sieht einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, bei gleichgerichteten, signifikanten Effekten in beiden Altersgruppen (< 65 / ≥ 65-Jährige). Er schätzt den Endpunkt als nicht schwerwiegende Nebenwirkung ein. Dieser Einschätzung wird grundsätzlich gefolgt.

Abweichend vom Vorgehen des pU wurden für die vorliegende Bewertung zur Ableitung des Zusatznutzens primär die Ergebnisse der Langzeitstudie 049 nach 12 Monaten und ergänzend die der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 in der Gesamtschau herangezogen. Hiernach ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirabegron ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mirabegron eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Mirabegron herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Syndrom der überaktiven Blase (ÜAB) ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fach- und Gebrauchsinformation [8] kann Mirabegron angewendet werden zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit ÜAB auftreten können.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU beruht die Wirkungsweise von Mirabegron auf einem neuen Prinzip: Im Gegensatz zur gegenwärtig vorherrschenden medikamentösen Therapie wirkt Mirabegron auf die vom Sympathikus gesteuerte Speicherphase. Dies soll mit weniger Nebenwirkungen einhergehen und dadurch die Therapieadhärenz erhöhen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gewinnt Angaben zur Prävalenz der ÜAB aus der Mehrländerstudie EPIC von Irwin et al., die neben Kanada, Italien, Schweden und Großbritannien auch Patienten in Deutschland einbezog [19]. Für diese Studie wurde im Jahr 2005 eine repräsentative Stichprobe von erwachsenen Männern und Frauen mittels eines computerunterstützten Telefoninterviews unter anderem nach Symptomen der ÜAB befragt. Es ergab sich aus der deutschen Stichprobe von 4244 Personen eine für Deutschland hochgerechnete Gesamtprävalenz von 12,7 % (Frauen: 13,7 %, Männer: 11,7 % [20]).

Auf Grundlage der Prävalenzschätzung, der Größe der deutschen Bevölkerung laut aktuellem Mikrozensus des statistischen Bundesamts mit Datenstand von 2011 und einem Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Bevölkerung von 86,891 % geht der pU für die Zielpopulation in einem 1-Jahres-Zeitraum von insgesamt 7 421 997 Patienten mit ÜAB in Deutschland aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Größe der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar. Da es an aktuellen unabhängig finanzierten Studien zur Prävalenz der ÜAB in Deutschland mangelt, ist die Abschätzung allerdings mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet. Wahrscheinlich liegt eine Überschätzung vor: Die Symptome der ÜAB wurden in der Studie von Irwin et al. [19] zwar erfragt, der exakte Wortlaut des Fragebogens liegt aber nicht vor. Daher lassen sich hieraus keine Aussagen zur Behandlungsbedürftigkeit der Symptome der ÜAB ableiten. Die Untersuchung von Milsom et al. [21] deutet darauf hin, dass nur ein

geringer Teil der Patienten mit ÜAB medikamentös behandelt werden. Eine vorsichtige Abschätzung ergibt sich auch aus den Angaben des aktuellen Arzneiverordnungsreports, dem sich entnehmen lässt, dass derzeit nur ein geringer Anteil der vom pU ausgewiesenen Zielpopulation mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien behandelt wird [22].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU vermutet einen Anstieg der Prävalenz aufgrund eines zunehmenden Anteils älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat in Ergänzung zum Beratungsgespräch konkretisiert, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Symptomen der ÜAB wie Dranginkontinenz und / oder vermehrtem Harndrang die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe ist: Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trosipiumchlorid. Der pU hat nur die Kosten für Tolterodin dargestellt. Zu den anderen vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien enthält das Dossier keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [8,23].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [8,23].

3.2.3 Kosten

Mirabegron ist mit Stand vom 01.06.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für Mirabegron sind bis auf eine minimale rundungsbedingte Abweichung korrekt. Die Angaben des pU zu den Kosten für Tolterodin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2014 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fach- und Gebrauchsinformationen [8,23] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 633,49 € für Mirabegron und mit 360,08 € für Tolterodin. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet für Mirabegron einen Versorgungsanteil von 5 % im ersten und 10 % im zweiten Jahr nach Markteinführung.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind aufgrund der eingeschränkten Datenlage mit Unsicherheit behaftet, deren Größenordnung nicht abgeschätzt werden kann. Wahrscheinlich liegt eine Überschätzung vor. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient von Mirabegron und Tolterodin sind nachvollziehbar und plausibel. Zu den Wirkstoffen Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin und Trosipiumchlorid enthält das Dossier keine Angaben.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Mirabegron und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.	Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf retardierte Formulierungen von Tolterodin beschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Mirabegron	Erwachsene mit den Symptomen imperativer Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Patienten mit überaktiver Blase auftreten können	7 421 997 ^a	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind aufgrund der eingeschränkten Datenlage mit Unsicherheit behaftet, deren Größenordnung nicht abgeschätzt werden kann. Wahrscheinlich liegt eine Überschätzung vor.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Mirabegron	Erwachsene mit imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Patienten mit überaktiver Blase auftreten können	633,49 ^b	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel. Zu den Wirkstoffen Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin und Trospiumchlorid enthält das Dossier keine Angaben.
Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trospiumchlorid	Erwachsene mit imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Patienten mit überaktiver Blase auftreten können	360,08 ^b	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert b: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

In der Fachinformation von Betmiga werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Es sind keine langfristigen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Es ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Während der Therapie mit Mirabegron sind Warnhinweise bezüglich eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Hypertonie und kongenitaler/erworbener QT-Verlängerung zu beachten. Die Maßnahmen können im Rahmen der ambulanten Versorgung durchgeführt werden. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten. Detaillierte Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation sind in Abschnitt 3.4.1 aufgeführt.

Der Annex IIb des EPAR von Betmiga enthält folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

- *Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.*

Weiterhin enthält der Annex IIc des EPAR von Betmiga folgende sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

- *Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.*
- *Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, durchzuführen. Der aktualisierte RMP ist mit dem nächsten regelmäßig aktualisierten Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels (periodic safety update report) einzureichen, sowie auch:*
 - *wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risiko-spezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;*
 - *innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;*
 - *nach Aufforderung durch die EMA.*

Der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels muss den Standardvorgaben folgen.

Der EPAR von Betmiga enthält keinen Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels).

Die detaillierten Maßnahmen des RMP sind in Abschnitt 3.4.4 aufgeführt. Alle empfohlenen Routineaktivitäten zur Risikominimierung gemäß EU-RMP wurden umgesetzt, es wurden keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung empfohlen.

Neben den Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten ist gemäß Pharmakovigilanzplan die Durchführung einer Post-Authorization Safety Study zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen bei ÜAB-Patienten, die Mirabegron oder eine andere Behandlung (Anticholinergika) erhalten, geplant. Weitere Schwerpunkte der Auswertung werden ältere Patienten (> 65 Jahre) und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko sein. Es ist geplant, den Bericht zur Zwischenauswertung im Juni 2018, und den Bericht zur Endauswertung im Juni 2019 der EMA zu übermitteln.

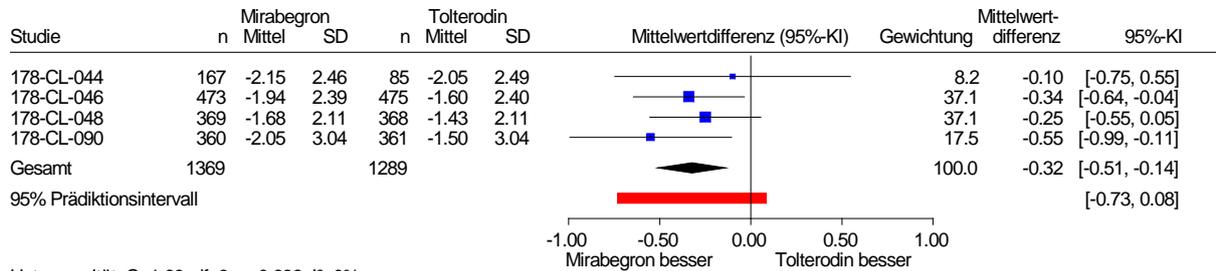
6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007; 26(1): 53-77.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Pfizer. Tolterodin Pfizer 1 mg/- 2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 27.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer. Tolterodin Pfizer retard 2 mg/- 4 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2012 [Zugriff: 27.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Astellas. Betmiga 50 mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 02.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 02.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146177.pdf.
10. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 781-788.
11. Guddat C, Grouven U, Bender R, Skipka G. A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. *Syst Rev* 2012; 1: 34.
12. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009; 172(1): 137-159.
13. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011; 342: d549.

14. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J 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): 563-574.
15. Coyne KS, Matza LS, Thompson CL. The responsiveness of the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q). *Qual Life Res* 2005; 14(3): 849-855.
16. Coyne KS, Matza LS, Thompson CL, Kopp ZS, Khullar V. Determining the importance of change in the overactive bladder questionnaire. *J Urol* 2006; 176(2): 627-632.
17. Coyne KS, Tubaro A, Brubaker L, Bavendam T. Development and validation of patient-reported outcomes measures for overactive bladder: a review of concepts. *Urology* 2006; 68(2 Suppl): 9-16.
18. Reese PR, Pleil AM, Okano GJ, Kelleher CJ. Multinational study of reliability and validity of the King's Health Questionnaire in patients with overactive bladder. *Qual Life Res* 2003; 12(4): 427-442.
19. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306-1314.
20. Hampel C, Irwin DE, Hubbe M. Prävalenz des Syndroms der überaktiven Blase (OAB): Deutsche Daten der EPIC Studie [online]. In: 17. Arbeitstreffen des Forum Urodynamicum; 09.-11.03.2006; Mannheim/Heidelberg, Deutschland. [Zugriff: 31.07.2014]. URL: http://forum-urodynamicum.de/Archiv_Tagungen/PDF/Programm-06.pdf.
21. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760-766.
22. Schwabe U, Paffrath D (Ed). *Arzneiverordnungsreport 2013: aktuelle Daten, Kosten, Trends, Kommentare*. Berlin: Springer; 2013.
23. Hormosan Pharma. Tolterodin-Hormosan 2 mg/4 mg Hartkapseln, retardiert: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 15.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen

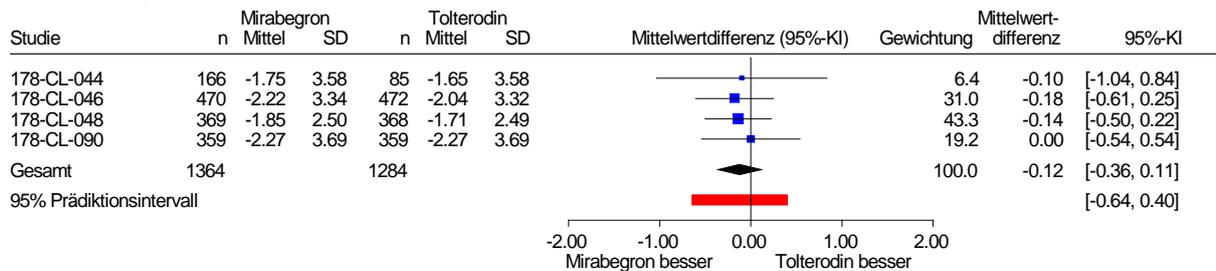
Mirabegron vs. Tolterodin
Miktionshäufigkeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.69$, $df=3$, $p=0.638$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.42$, $p<0.001$, $\tau=0$

Abbildung 1: Meta-Analyse, Miktionshäufigkeit nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

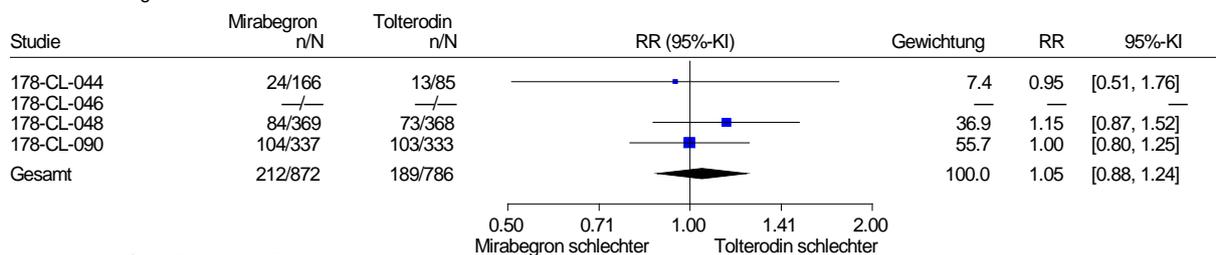
Mirabegron vs. Tolterodin
Imperativer Harndrang
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.28$, $df=3$, $p=0.964$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.02$, $p=0.310$, $\tau=0$

Abbildung 2: Meta-Analyse, imperativer Harndrang nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin
Imperativer Harndrang
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



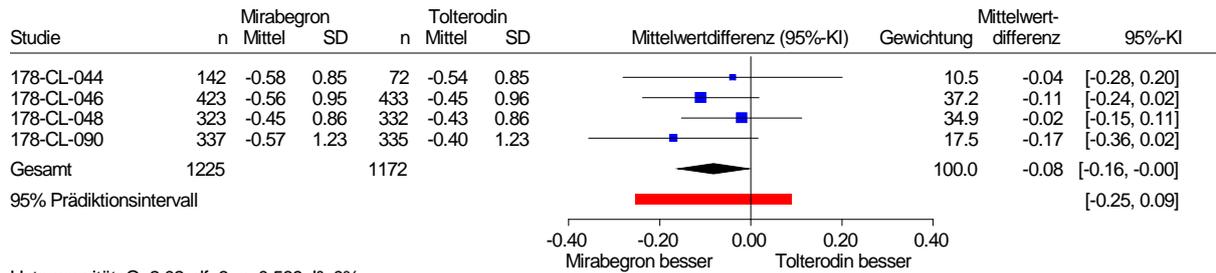
Heterogenität: $Q=0.70$, $df=2$, $p=0.706$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.53$, $p=0.599$, $\tau=0$

Abbildung 3: Meta-Analyse, imperativer Harndrang, Responderanalysen nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin

Nykturie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



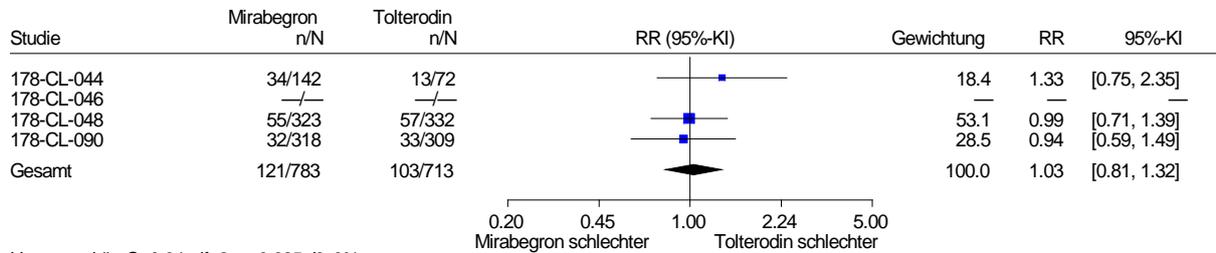
Heterogenität: $Q=2.02$, $df=3$, $p=0.569$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.06, $p=0.039$, $\tau=0$

Abbildung 4: Meta-Analyse, Nykturie nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin

Nykturie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



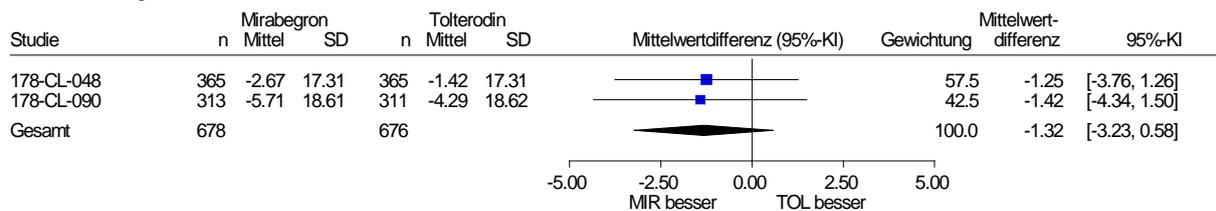
Heterogenität: $Q=0.94$, $df=2$, $p=0.625$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.24, $p=0.807$, $\tau=0$

Abbildung 5: Meta-Analyse, Nykturie, Responderanalysen nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin

allgemeine Gesundheit

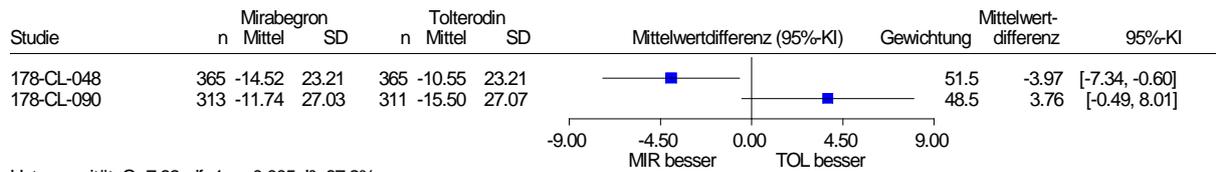
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.931$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.36, $p=0.174$, $\tau=0$

Abbildung 6: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, allgemeine Gesundheit, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

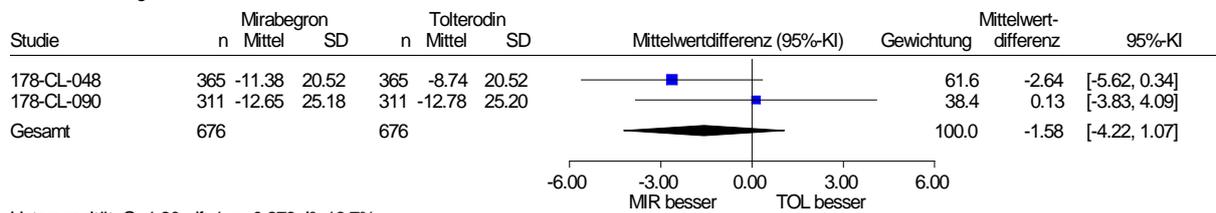
Mirabegron vs. Tolterodin
KHQ - Bedeutung der Blasenprobleme
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=7.82$, $df=1$, $p=0.005$, $I^2=87.2\%$

Abbildung 7: Meta-Analyse, King’s Health Questionnaire, Bedeutung der Blasenprobleme, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

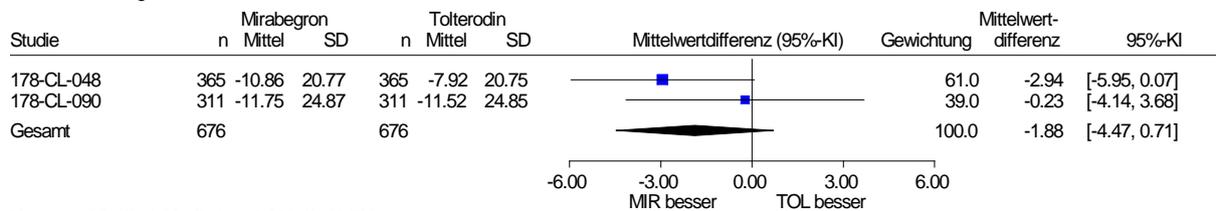
Mirabegron vs. Tolterodin
Einschränkungen im Alltag
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.20$, $df=1$, $p=0.273$, $I^2=16.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.17, $p=0.242$, Tau=0.801

Abbildung 8: Meta-Analyse, King’s Health Questionnaire, Einschränkung im Alltag, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

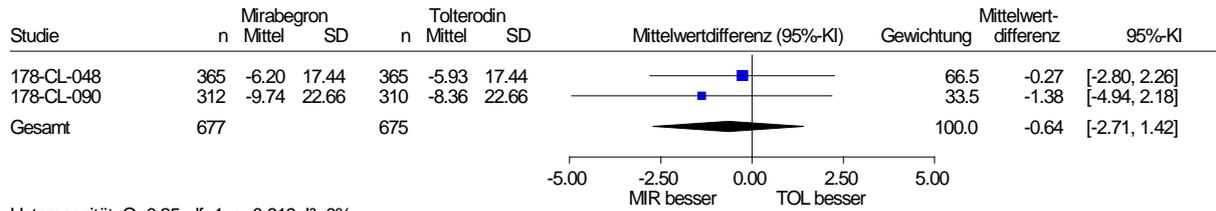
Mirabegron vs. Tolterodin
körperliche Einschränkungen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.16$, $df=1$, $p=0.282$, $I^2=13.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.42, $p=0.154$, Tau=0.711

Abbildung 9: Meta-Analyse, King’s Health Questionnaire, körperliche Einschränkung, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

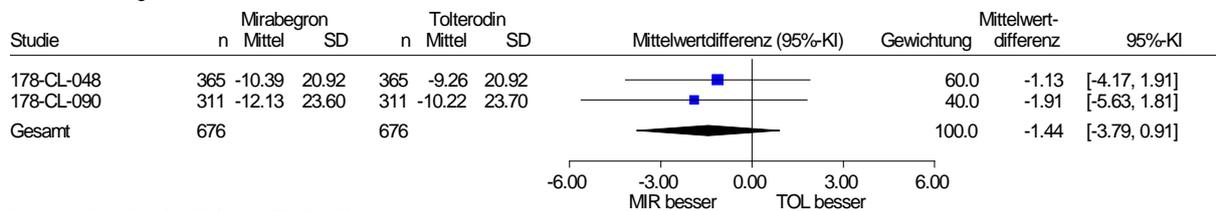
Mirabegron vs. Tolterodin
soziale Einschränkungen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.25$, $df=1$, $p=0.619$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.61$, $p=0.542$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 10: Abbildung 14: Meta-Analyse, King’s Health Questionnaire, soziale Einschränkung, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

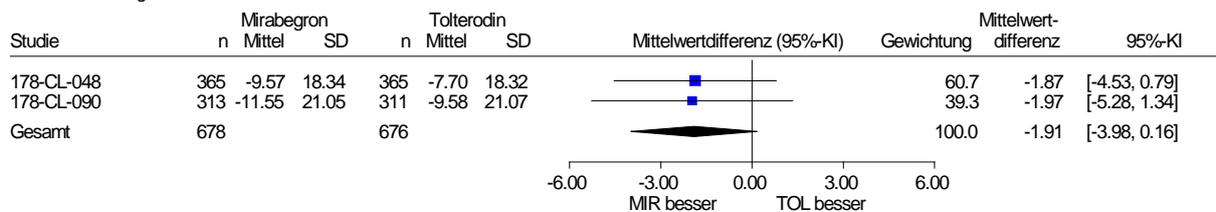
Mirabegron vs. Tolterodin
Gefühlszustand
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.10$, $df=1$, $p=0.750$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.20$, $p=0.229$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 11: Meta-Analyse, King’s Health Questionnaire, Gefühlszustand, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

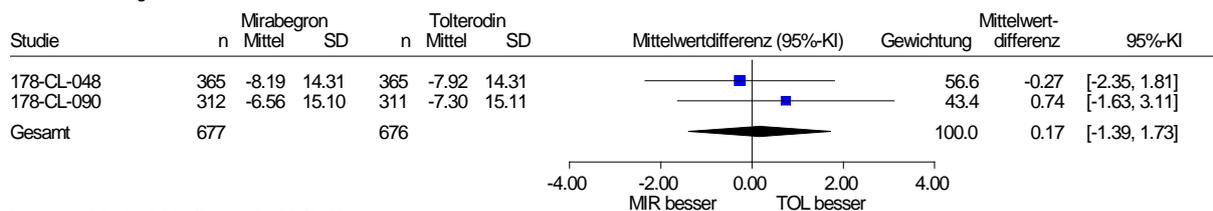
Mirabegron vs. Tolterodin
Schlaf/Energie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.963$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.81$, $p=0.071$, $\text{Tau}=0$

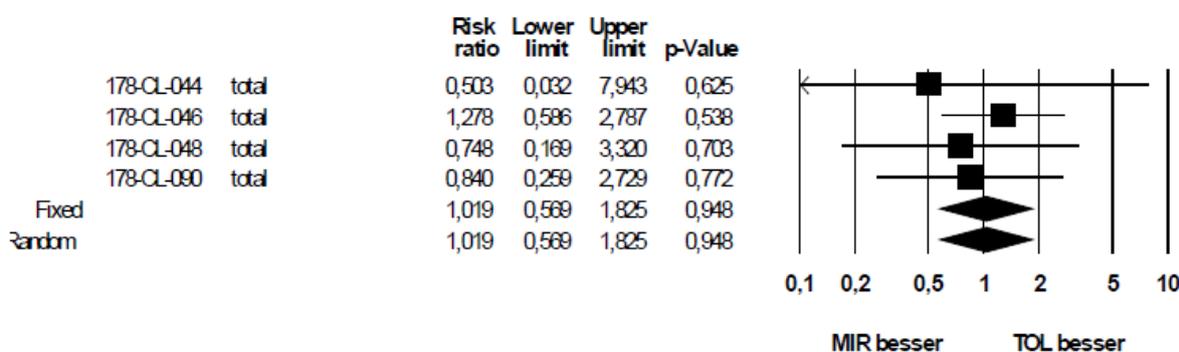
Abbildung 12: Meta-Analyse, King’s Health Questionnaire, Schlaf / Energie, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin
Schweregrad/Peinlichkeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.39$, $df=1$, $p=0.530$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.21$, $p=0.833$, $\tau=0$

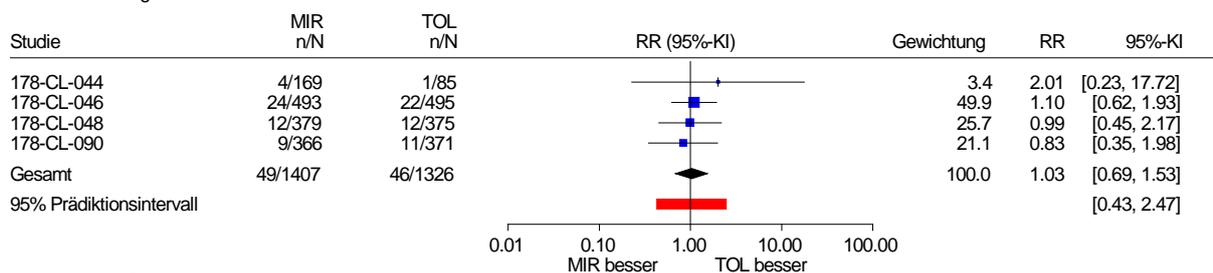
Abbildung 13: Meta-Analyse, King's Health Questionnaire, Schweregrad / Peinlichkeit, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 14: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), Abbildung aus Modul 4 des Dossiers

Mirabegron vs. Tolterodin
Abbruch wegen UE 12Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.66$, $df=3$, $p=0.883$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.13$, $p=0.895$, $\tau=0$

Abbildung 15: Meta-Analyse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin
 UE Mundtrockenheit 12Wochen
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

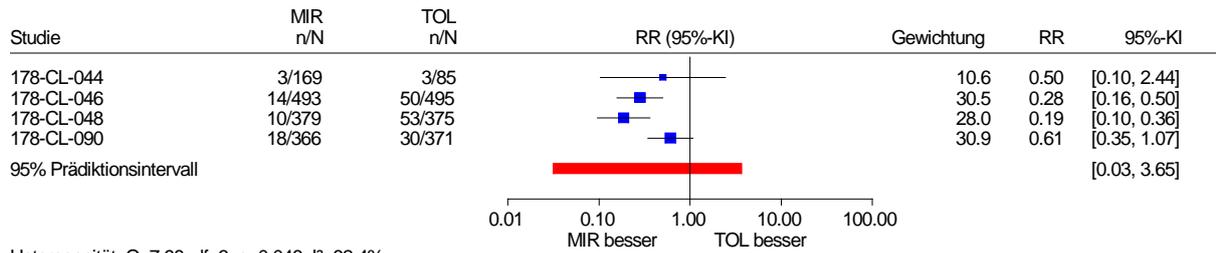


Abbildung 16: Meta-Analyse, Mundtrockenheit, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin
 UE Mundtrockenheit SG Alter
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

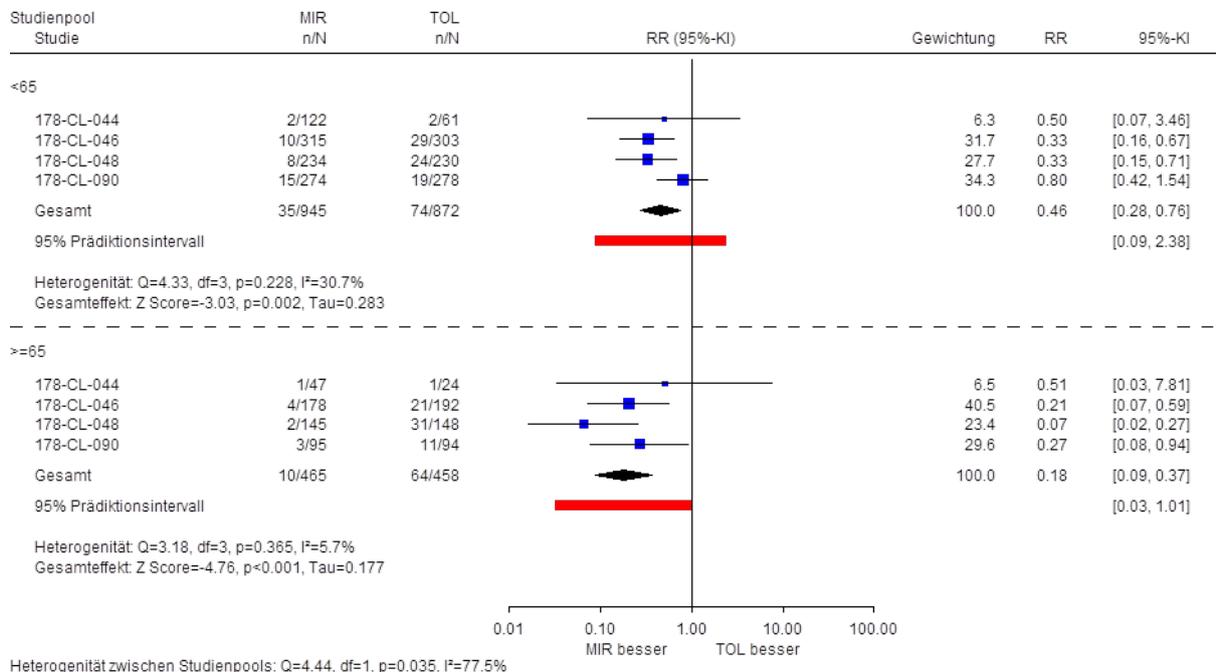
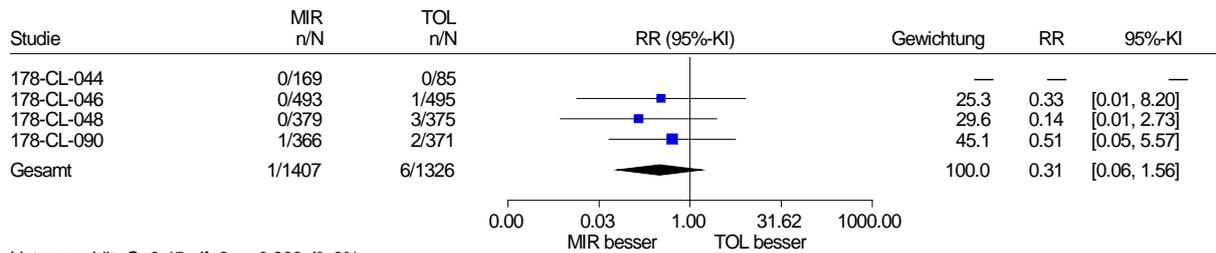


Abbildung 17: Meta-Analyse, Mundtrockenheit, Subgruppe Alter, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung

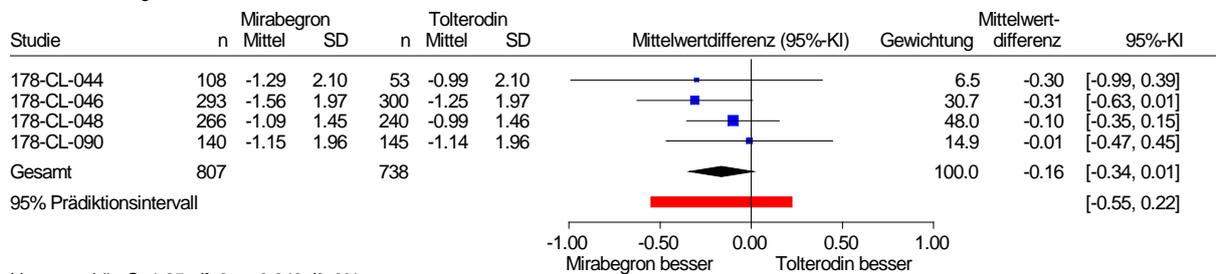
Mirabegron vs. Tolterodin
 Abbruch wegen Mundtrockenheit 12 Wochen
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.45$, $df=2$, $p=0.800$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.42$, $p=0.157$, $\tau=0$

Abbildung 18: Meta-Analyse, Abbruch wegen Mundtrockenheit, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung

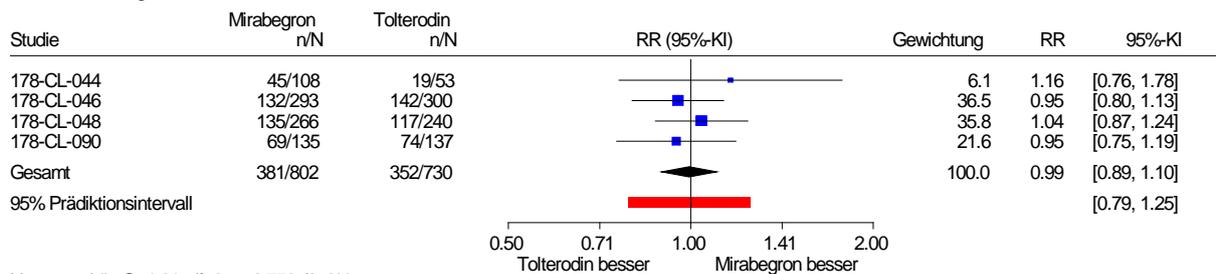
Mirabegron vs. Tolterodin
 Inkontinenz
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.65$, $df=3$, $p=0.649$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.83$, $p=0.067$, $\tau=0$

Abbildung 19: Meta-Analyse, mittlere Anzahl Inkontinenz-Episoden / 24 Stunden, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin
 Responderanalysen Inkontinenz, 12 Wochen
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



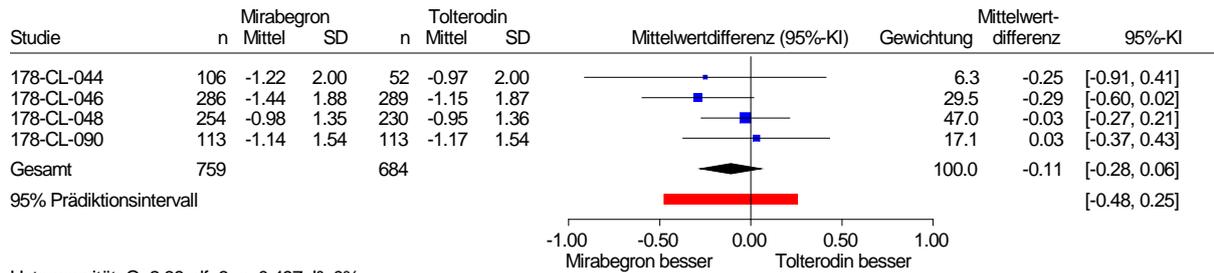
Heterogenität: $Q=1.21$, $df=3$, $p=0.750$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.12$, $p=0.906$, $\tau=0$

Abbildung 20: Meta-Analyse, Inkontinenz, Responderanalysen nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: relatives Risiko (RR), eigene Berechnung

Mirabegron vs. Tolterodin

Dranginkontinenz

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.38$, $df=3$, $p=0.497$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.30, $p=0.194$, $\tau=0$

Abbildung 21: Meta-Analyse, mittlere Anzahl Dranginkontinenz-Episoden / 24 Stunden, nach 12 Wochen, Mirabegron vs. Tolterodin, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 21: Häufige UEs in der Studie 049 (im SOC und im PT bei $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Mirabegron N = 812	Tolterodin N = 812
049		
Patienten mit mindestens einem UE	485 (60)	508 (63)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	193 (24)	194 (24)
Harnwegsinfektion	48 (6)	52 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	109 (13)	156 (19)
Mundtrockenheit	23 (3)	70 (9)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	104 (13)	77 (10)
Gefässerkrankungen	90 (11)	83 (10)
Hypertonie	75 (9)	78 (10)
Erkrankungen des Nervensystems	84 (10)	70 (9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (6)	45 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (5)	37 (5)
Herzerkrankungen	32 (4)	56 (7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	38 (5)	31 (4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (4)	44 (5)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus		

Tabelle 22: SUEs (im SOC und im PT bei $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) in der Studie 049 – RCT, direkter Vergleich, Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Mirabegron N = 812	Tolterodin N = 812
049		
Patienten mit mindestens einem SUE	42 (5)	44 (5)
Herzerkrankungen	8 (1)	8 (1)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: UEs (im SOC und im PT bei $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) in der Studie 049 die zum Studienabbruch führten – RCT, direkter Vergleich, Mirabegron vs. Tolterodin

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Mirabegron N = 812	Tolterodin N = 812
SOC		
PT		
049		
Patienten mit Abbruch wegen UE	48 (6)	46 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2)	11 (1)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus		

Anhang C – Ergebnisse zur Teilpopulation mit Inkontinenzereignis zu Studienbeginn

Tabelle 24: Ergebnisse Morbidität – Teilpopulation mit Inkontinenzereignis zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin
	Zeitpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a, b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	
Morbidität							
<i>Ergänzend: Inkontinenz (Ergebnisse für die Teilpopulation mit Ereignis zu Studienbeginn; Anzahl der Inkontinenzepisoden/24h)</i>							
52 Wochen							
049	479	2,66 (0,12)	-1,01 (0,09)	488	2,42 (0,11)	-1,27 (0,09)	0,26 [0,03; 0,50]; 0,030 Hedges' g 0,14 [0,01; 0,27]
12 Wochen							
044	108	2,41 (0,22)	-1,29 (0,20)	53	2,85 (0,38)	-0,99 (0,29)	
046	293	2,83 (0,17)	-1,56 (0,12)	300	2,63 (0,15)	-1,25 (0,11)	
048	266	1,99 (0,13)	-1,09 (0,09)	240	1,89 (0,12)	-0,99 (0,09)	
090	140	2,45 (0,23)	-1,15 (0,17)	145	2,25 (0,23)	-1,14 (0,16)	
Gesamt							-0,16 [-0,34; 0,01]; 0,067 ^c
Endpunkt Zeitpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
<i>Ergänzend: Inkontinenz (Ergebnisse für die Teilpopulation mit Ereignis zu Studienbeginn; Responder^d)</i>							
52 Wochen							
049	479	208 (43,4)		488	220 (45,1)		0,96 [0,84; 1,11]; 0,616 ^e
12 Wochen							
044	108	45 (41,7)		53	19 (35,8)		
046	293	132 (45,1)		300	142 (47,3)		
048	266	135 (50,8)		240	117 (48,8)		
090	135	69 (51,1)		137	74 (54,0)		
Gesamt							0,99 [0,89; 1,10]; 0,906 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse Morbidität – Teilpopulation mit Inkontinenzereignis zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Mirabegron vs. Tolterodin (Fortsetzung)

Endpunkt Zeitpunkt	Mirabegron			Tolterodin			Mirabegron vs. Tolterodin	
	Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a,b} (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^{a,b} (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
<i>Ergänzend: Dranginkontinenz (Ergebnisse für die Teilpopulation mit Ereignis zu Studienbeginn; Anzahl der Dranginkontinenzepisoden/24h)</i>								
<i>52 Wochen</i>								
049	472	2,46 (0,11)	-1,01 (0,08)	474	2,26 (0,10)	-1,22 (0,08)	0,21[-0,01; 0,44]; 0,07	
<i>12 Wochen</i>								
044	106	2,21 (0,21)	-1,22 (0,19)	52	2,63 (0,35)	-0,97 (0,28)		
046	286	2,52 (0,15)	-1,44 (0,11)	289	2,37 (0,13)	-1,15 (0,11)		
048	254	1,78 (0,11)	-0,98 (0,09)	230	1,71 (0,10)	-0,95 (0,09)		
090	113	1,76 (0,16)	-1,14 (0,15)	113	1,90 (0,22)	-1,17 (0,15)		
Gesamt							-0,11 [-0,28; 0,06]; 0,194 ^c	
a: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung								
b: adjustiert für Baselinewerte.								
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse								
d: Responsekriterium: kein Ereignis zum Behandlungsende (gemessen in den 3 Tagen vor der letzten Visite)								
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])								
h: Stunden; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; vs.: versus								

Inkontinenz

Für die Teilpopulationen der Patienten, die schon zu Studienbeginn inkontinent waren, lagen Auswertungen der Mittelwertdifferenzen (MWD) sowie Responderanalysen vor, die ergänzend dargestellt wurden. In der Langzeitstudie zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Tolterodin gegenüber Mirabegron bei der mittleren Änderung der Anzahl der Inkontinenzepisoden. Dieser Unterschied ist jedoch nicht relevant, da das 95 %-KI nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Die Meta-Analyse der Kurzzeitstudien zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Responderanalysen zeigten weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Dranginkontinenz

Für die Teilpopulationen der Patienten, die schon zu Studienbeginn inkontinent war, lagen Ergebnisse vor, die ergänzend dargestellt wurden. Diese zeigten weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Jakse, Gerhard	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Pitschnau-Michel, Dorothea Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?