

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Vibegron
Überaktive Blase**

Berlin, den 23. Juni 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vibegron (Überaktive Blase) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2022,
Überaktive Blase

Auftrag: A25-39, Version 1.0, Stand: 28.05.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8521/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vibegron_D-1116.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1116

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1142/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Patientencharakteristika.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	6
Endpunkte.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Der Symptomkomplex der überaktiven Blase (ÜAB-Syndrom) stellt eine chronische Störung der unteren Harnwegsfunktionen dar, die sich als imperativer Harndrang äußert und in der Regel mit erhöhter Miktionsfrequenz verbunden ist. Der imperative Harndrang kann mit einer Dranginkontinenz kombiniert sein oder ohne unwillkürlichen Harnverlust auftreten.

Arzneimittel

Vibegron wurde im Juni 2024 zugelassen zur symptomatischen Therapie bei Erwachsenen mit ÜAB-Syndrom. Als selektiver Beta-3-Adrenozeptor-Agonist stimuliert Vibegron die für die Detrusorrelaxation verantwortlichen Beta-3-Adrenozeptoren. Hierdurch soll die Blasenkapazität erweitert und der Miktionsdruck reduziert werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Vibegron wird bewertet bei männlichen und weiblichen Patienten mit ÜAB-Syndrom. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.25]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vibegron

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
symptomatische Therapie bei ÜAB-Syndrom bei Erwachsenen	Darifenacin oder Desfesoterodin oder Fesoterodin oder Mirabegron oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchloridb
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Hinweise des G-BA: - Die vorliegend bestimmte ZVT umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. - Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. - Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. ÜAB: überaktive Blase	

Für den deutschsprachigen Raum liegen zwei konsensbasierte Leitlinien zur Harninkontinenz vor, die für wichtige Teilpopulationen (Frauen (1) und geriatrische Patienten (2)) Behandlungsempfehlungen beim ÜAB-Syndrom aussprechen. Unretardiertes Oxybutynin wird aufgrund seines Nebenwirkungsprofils (insbesondere kognitive Störungen) von beiden Leitlinien bei älteren Patienten nicht empfohlen. Die Leitlinie zur „Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten“ präferiert bei den übrigen zugelassenen Optionen keinen Wirk-

stoff. Die Auswahl der Primärtherapie soll individuell anhand des Risikoprofils und der Anfälligkeit für Nebenwirkungen gestellt werden (2). Auch die amerikanische Leitlinie zur Behandlung des ÜAB-Syndroms empfiehlt, bei der Therapieentscheidung insbesondere das Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen (3). Die Leitlinie „Harninkontinenz der Frau“ sieht dagegen eine Indikation für Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in erster Linie bei Patientinnen, bei denen entweder eine Antimuskarinika-Unverträglichkeit bzw. keine Wirksamkeit vorliegt oder Kontraindikationen bestehen. Die Begründung für diese Empfehlung ist unklar, da in einem Statement die Wirksamkeit von Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten als gleichwertig mit Antimuskarinika und als überlegen hinsichtlich des Risikos für eine Restharnbildung angesehen wird (1). Zusammenfassend entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT aus Sicht der AkdÄ dem aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt zur Nutzenbewertung die Studie EMPOWUR und die sich daran anschließende Extensionsstudie vor. Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) EMPOWUR verglich Vibegron (n = 500) mit Tolterodin (n = 400) oder Placebo (n = 500) über 12 Wochen. Ko-primäre Endpunkte waren die Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz-Episoden. Nach Abschluss der Studie EMPOWUR wechselten insgesamt 506 Patienten in die doppelblinde 40-wöchige Extensionsstudie. Patienten, die in der Studie EMPOWUR in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Arm randomisiert worden waren, verblieben im Rahmen der Extensionsstudie in den jeweiligen Behandlungsarmen; Patienten aus dem Placeboarm wurden für die Extensionsstudie im Verhältnis 1:1 in den Vibegron- bzw. Tolterodin-Behandlungsarm randomisiert. Die Anzahl der Patienten, die durchgängig über 52 Wochen Vibegron- bzw. Tolterodin erhielten, beträgt 182 bzw. 141. Von diesen Patienten wurden 176 (Vibegron) bzw. 136 (Tolterodin) in die primäre Analyse eingeschlossen, weil sie mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei ihnen mindestens eine auswertbare Veränderung gegenüber der Miktionsmessung zu Studienbeginn vorlag. Primärer Endpunkt der Extensionsstudie waren unerwünschte Ereignisse (UE). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.16–I.24, I.30–I.32; Dossier pU, Modul 4A, S. 85–97]

In die Studie EMPOWUR wurden Erwachsene mit seit mindestens drei Monaten bestehendem ärztlich diagnostiziertem ÜAB-Syndrom eingeschlossen, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit aufwiesen. Studienteilnehmer mussten durchschnittlich ≥ 8 Miktionen pro Tag aufweisen. Je nach Häufigkeit der durchschnittlichen Drang-inkontinenz-Episoden wurde zwischen einer „ÜAB trocken“ (< 1 Episode pro Tag) und einer „ÜAB feucht“ unterschieden (≥ 1 Episode pro Tag). Ausgeschlossen waren unter anderem Patienten mit vorherigen Verletzungen, Operationen oder neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Parkinson), welche den unteren Harntrakt oder seine Nervenversorgung beeinträchtigen könnten. Außerdem war eine Studienteilnahme nicht möglich, wenn ein Blasentraining oder eine Elektrostimulation in den 28 Tagen vor dem Screening durchgeführt wurde bzw. wenn eine solche Behandlung geplant war.

Patientencharakteristika

In der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation waren die Patientencharakteristika zwischen den Armen weitgehend ausgeglichen (Tabelle 2). Überwiegend war der imperative Harndrang mit einer Dranginkontinenz verbunden (etwa 80 % der Teilnehmer). Die im Mittel hohe Miktionsfrequenz von 11 Miktionen/Tag weist auf eine schwere Ausprägung des ÜAB-Syndroms hin. Dennoch hatte die Mehrheit der Patienten im Jahr vor Studienbeginn keine medikamentöse Therapie des ÜAB-Syndroms erhalten: Nur 15 % (Vibegron) bzw. 10 % (Tolterodin) hatten Antimuskarinika eingenommen und 5 % (Vibegron) bzw. 7 % (Tolterodin) waren mit einem Beta-3-Adrenozeptor-Agonisten behandelt worden.

Tabelle 2: Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung von Vibegron relevanten Teilpopulation der Extensionsstudie von EMPOWUR

	Vibegron n = 176	Tolterodin n = 136
Alter (MW)	62 Jahre	61 Jahre
weibliches Geschlecht	78 %	79 %
„ÜAB nass“*	81 %	78 %
Miktionen (MW)	11	11
Episoden mit imperativem Harndrang (MW)	8	8
Dranginkontinenz-Episoden	2,6	2,4
Blutdruck $\geq$ 140/90 mmHg	6 %	11 %
MW: Mittelwert		
*durchschnittlich $\geq$ 1 Dranginkontinenz-Episoden pro Tagebuch-Tag		

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die Aussagesicherheit der Studie EMPOWUR und der sich anschließenden Extensionsstudie sind laut IQWiG durch folgende Vorgaben des Protokolls eingeschränkt: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.25–I.33]

- Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie EMPOWUR mussten die Patienten eine gute allgemeine körperliche und psychische Gesundheit aufweisen. Zudem durfte ergänzend zur medikamentösen Therapie kein Blasentraining und keine Elektrostimulation erfolgen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Patienten mit einer schweren Grunderkrankung und auf Patienten mit begleitendem Blasentraining bzw. begleitender Elektrostimulation ist deshalb unklar.

- In der Kontrollgruppe durfte die Dosierung von Tolterodin bei Unverträglichkeiten nicht von 4 mg auf 2 mg reduziert werden, obgleich laut Fachinformation diese Anpassung möglich ist. Hierdurch wird wahrscheinlich die Häufigkeit von UE im Kontrollarm überschätzt, insbesondere die Häufigkeit von Mundtrockenheit.
- Ein Wechsel in die Extensionsstudie erfolgte nur, wenn erstens die Studie EMPOWUR abgeschlossen worden war, zweitens der Patient der weiteren Studienteilnahme zustimmte und drittens nach Ansicht des Prüfarztes keine neuen gesundheitlichen Probleme aufgetreten waren, die zu einer Verfälschung der Studienergebnisse führen könnten. Es ist anzunehmen, dass sowohl die Studienabbrüche von EMPOWUR als auch die Bereitschaft zur Teilnahme an der Extensionsstudie und die ärztliche Einschätzung der Eignung von bestimmten Patientenmerkmalen beeinflusst waren, wie z. B. während der Studie aufgetretenen UE, der Symptomlinderung durch die Studienmedikation und vorbestehenden Begleiterkrankungen. In der Studie EMPOWUR brachen in beiden Armen ähnlich viele (etwa 10 %) der Teilnehmer die Studie ab und auch die Gründe für den Studienabbruch waren vergleichbar. Bezüglich des Übergangs in die Extensionsstudie fehlen jedoch genauere Informationen. Der pU gibt lediglich an, dass insgesamt 14 % der Patienten nach Abschluss von EMPOWUR nicht an der Extensionsstudie teilnahmen. Es ist deshalb unklar, inwieweit die für die Nutzenbewertung herangezogenen Patientengruppen im Kontroll- und Interventionsarm strukturgleich waren.

Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die Studie EMPOWUR und ihre Extensionsstudie trotz der genannten Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, die Aussagesicherheit der Ergebnisse jedoch reduziert ist.

Endpunkte

Unter Vibegron nahmen Episoden imperativen Harndrangs und die Miktionshäufigkeit bis Woche 52 ähnlich stark ab wie unter Tolterodin. Die Häufigkeit von Inkontinenzepisoden sank unter Vibegron statistisch signifikant stärker als unter Tolterodin (siehe Tabelle 3). Überwiegend (> 80 %) äußerte sich die Inkontinenz als Dranginkontinenz. Auch bei isolierter Analyse der Dranginkontinenz-Episoden war die höhere Wirksamkeit von Vibegron statistisch signifikant.

Tabelle 2: Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung von Vibegron relevanten Teilpopulation der Extensionsstudie von EMPOWUR

	Vibegron	Tolterodin	MWD (95 % CI) p-Wert
Imperativer Harndrang (Anzahl Episoden/24h)			
Baseline	7,9	8,1	
Änderung zu Woche 52	-3,4	-3,2	-0,15 (-1,07; 0,77) p = 0,749

	Vibegron	Tolterodin	MWD (95 % CI) p-Wert
Miktionshäufigkeit (Anzahl Miktionen/24h)			
Baseline	11,1	11,3	
Änderung zu Woche 52	-2,4	-2,0	-0,43 (-1,06; 0,20) p = 0,183
Inkontinenz (Anzahl Episoden/24h)			
Baseline	3,1	2,9	
Änderung zu Woche 52	-2,1	-1,6	-0,48 (-0,84; -0,12) p = 0,009
CI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz			

Der *Gesundheitszustand* wurde mittels EQ-5D VAS (European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale) und die *Symptomatik* mittels OAB-q LF (Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire long form), PGI(Patient Global Impression)-Change, PGI-Severity und PGI-Control erhoben. Keine dieser Auswertungen zeigte in der für die Nutzenbewertung relevanten Gesamtpopulation einen signifikanten Unterschied zwischen Vibegron und Tolterodin. Eine Subgruppenanalyse ergab für Patienten ≥ 65 Jahre eine häufigere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zunahme des OAB-q LF um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn) unter Vibegron als unter Tolterodin (60 % vs. 44 % der Patienten). Der Behandlungsunterschied erreichte knapp statistische Signifikanz (Relatives Risiko [RR] 1,38; 95 % CI (Konfidenzintervall) 0,99–1,92; p = 0,049).

Die Gesamtzahl der *UE* war unter Vibegron und Tolterodin ähnlich hoch (66 % vs. 61 %). Auch die Häufigkeit schwerwiegender UE unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. *Mundtrockenheit* trat signifikant seltener unter Vibegron auf (1,7 % vs. 7,1 %; RR 0,23; 95 % CI 0,07–0,83; p = 0,014).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ teilt die Sicht des IQWiG, dass der Behandlungsunterschied einer halben Inkontinenzepisode pro Tag klinisch nicht relevant ist. Außerdem stimmt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Reduktion von Mundtrockenheit allein nicht ausreichend ist, um einen Zusatznutzen von Vibegron abzuleiten. Wie das IQWiG erläutert, wäre der Behandlungsunterschied zudem wahrscheinlich geringer ausgefallen, hätte im Kontrollarm die Möglichkeit der Dosisreduktion von Tolterodin bei Unverträglichkeiten bestanden. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.49–I.53]

In einer Subgruppenanalyse wurde bei Patienten ≥ 65 Jahre unter Vibegron häufiger die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert als unter Tolterodin. Das IQWiG leitet daraus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vibegron bei Patienten ≥ 65

Jahre ab. Aus Sicht der AkdÄ gibt es jedoch keine externe Evidenz, welche das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse stützen könnte. Laut pU ist aufgrund der Vielzahl durchgeführter Einzeltests „bei Betrachtung zur Konsistenz eines Subgruppen-effektes über die Endpunkte hinweg ausschließlich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einer möglichen Effektmodifikation auszugehen“ (Dossier pU Modul 4A, S. 214). Diese Bedingung ist für das Merkmal Alter < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre nicht erfüllt, da hier lediglich vier von 18 durchgeführten Interaktionstests ein signifikantes Ergebnis aufweisen (Dossier pU Modul 4A, S. 216). Nach Einschätzung der AkdÄ ist das Ergebnis der Subgruppenanalyse deshalb am ehesten als zufallsbedingt zu werten, zumal nur äußerst knapp eine Signifikanz erreicht wurde (95 % CI 0,99–1,92; p = 0,049).

Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Studiendaten aus Sicht der AkdÄ keine klinisch relevante Symptombesserung, Verbesserung der Lebensqualität oder Vermeidung von Nebenwirkungen durch Vibegron im Vergleich zu Tolterodin bei Erwachsenen mit ÜAB-Syndrom.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist ein **Zusatznutzen** von Vibegron bei der symptomatischen Therapie des ÜAB-Syndroms bei Erwachsenen **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S2k-Leitlinie Leitlinie Harninkontinenz der Frau: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-091l_S2k_Harninkontinenz-der-Frau_2022-03.pdf (letzter Zugriff: 11. Juni 2025). Langversion, Version 1.0, AWMF-Register-Nr.: 015-091, Stand: Dezember; 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Kontinenz Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften. S2k-Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten - Diagnostik und Therapie: https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-001l_S2e_Harninkontinenz-bei-geriatrischen-Patienten-Diagnostik-Therapie_2024-01_1.pdf (letzter Zugriff: 11. Juni 2025). Langversion, Version 7.1, AWMF-Register-Nr.: 084-001, Stand: Januar; 2024.
3. Cameron AP, Chung DE, Dielubanza EJ, Enemchukwu E, Ginsberg DA, Helfand BT et al. The AUA/SUFU Guideline on the diagnosis and treatment of idiopathic overactive bladder. J Urol 2024; 212(1):11–20. doi: 10.1097/JU.0000000000003985.