Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av forhåndsgodkjent refusjon §2

Vibegron (Obgemsa)

Til behandling av overaktiv blæresyndrom hos voksne

26.02.2025

Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal DMP gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. Legemiddelforskriften § 14-5.

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. Forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med “perfekt” helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. Legemiddelforskriften § 14-7.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Obgemsa (vibegron). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at vibegron har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre.

Oversikt over metodevurderingen	
Legemiddelfirma	Pierre Fabre
Preparat	Obgemsa
Virkestoff	vibegron
ATC-kode	G04B D15
Aktuell indikasjon	Symptomatisk behandling av overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom) hos voksne pasienter
Virkningsmekanisme	Vibegron er en selektiv og potent human beta-3-adrenerg reseptoragonist over β1-AR og β2-AR. Aktivering av beta-3-adrenerg reseptor i blærens detrusormuskulatur øker blærens kapasitet ved at det har avslappende virkning på den glatte detrusormuskulaturen under blærefylling.
Dosering	75 mg én gang daglig. Oral administrasjon, med eller uten mat. Tabletten svelges hel med et glass vann.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnadsminimeringsanalyse Nei ☐

Sykdom

Overaktiv blære-syndrom	
Om sykdommen	Overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom) medfører sterk og hurtig innsettende vannlatingstrang, ofte med hyppig vannlating og/eller nattlig vannlating, med eller uten urgeinkontinens (UUI). Symptomene kan blant annet skyldes overaktiv detrusormuskel, som kan gi ukontrollert blæretømningsrefleks.
Pasientgrunnlag i Norge	I 2023 mottok totalt 86 267 individer behandling med ATC-kode G04BD - Midler mot hyppig vannlatning og inkontinens. Av disse fikk 62 149 mirabegron og de resterende fikk antikolinergika.
Behandling i norsk klinisk praksis	Blæretrening bør prøves i første linje. Medikamentell behandling kan forsøkes i andre linje og kan med fordel kombineres med blæretrening for å styrke lukkemuskelen og øke blærevolumet. Selektive beta-3-reseptoragonister er førstevalg på grunn av en bedre bivirkningsprofil enn antikolinergika. Refusjonsberettiget bruk for disse legemidlene er ved motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urgeinkontinens).

Langvarighet	Pasienter med overaktiv blære-syndrom har behov for behandling over en langvarig periode. DMP mener at overaktiv blære-syndrom oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:
Vibegron har vist statistisk signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo i den pivotale studien EMPOWUR hos pasienter med OAB-syndrom med symptomer på urgency (vannlatingstrang) og vannlatingsfrekvens med eller uten urgeinkontinens (UUI). De koprimære endepunktene var endring fra baseline i gjennomsnittlig antall vannlatinger per dag og gjennomsnittlig antall urgeinkontinens-episoder ved uke 12 (vibegron 75 mg: n=545, placebo: n=540).

DMP vurderer mirabegron som relevant komparator for denne metodevurderingen. Mirabegron er tidligere vurdert som kostnadseffektiv til symptomatisk behandling av OAB-syndrom.

DMP har vurdert den indirekte sammenligningen av vibegron og mirabegron levert av Pierre Fabre. Innsendte NMA er gjort for tidspunktene 4, 8, 12 og 52 uker. Resultatene er i all hovedsak sammenfallende ved alle tidspunktene. Ved 52 uker er det kun to studier tilgjengelig til å inngå i nettverket, hvilket gir et lavt pasientgrunnlag. I langtiddstudier oppnås maksimal effekt ved omkring 12 uker og opprettholdes til 52 uker. DMP har derfor primært vurdert indirekte sammenligning ved 12 uker og ved 52 uker der resultatene ikke er sammenfallende ved 12 og 52 uker.

I den indirekte sammenligningen viste vibegron 75 mg signifikant større endring fra baseline i volum per miksjon sammenlignet med mirabegron 25 mg og mirabegron 50 mg ved 12 uker. Ved alle andre vurderte endepunkter er det ingen statistisk signifikant forskjell i relativ effekt eller sikkerhet mellom vibegron 75 mg sammenlignet med mirabegron 25 mg og mirabegron 50 mg ved 12 uker. Ved 52 uker er det statistisk signifikant større odds for uønskede hendelser uavhengig av årsak med vibegron 75 mg sammenlignet med mirabegron 50 mg. Det er likevel ingen forskjell i odds for å rapportere alvorlige uønskede hendelser eller hendelser som leder til behandlingsavbrudd mellom vibegron 75 mg og mirabegron 50 mg ved 52 uker. Likeledes er det ingen statistisk forskjell i odds for å rapportere hodepine, urinveisinfeksjon, forstoppelse, hypertensjon eller munntørrhet mellom vibegron 75 mg og mirabegron 50 mg ved 52 uker. DMP anser derfor at relativ sikkerhet er sammenlignbar mellom vibegron 75 mg og mirabegron 50 mg..

DMP vurderer at de analyserte endepunktene for relativ effekt og uønskede hendelser ved bruk av vibegron i forhold til mirabegron som vurdert i innsendte NMA er lik nok til å inngå i en kostnadsminimisertingsanalyse.

DMPs vurdering av ressursbruk:
Den indirekte sammenligningen inngår i en kostnadsminimeringsanalyse. DMP har utført en kostnadssammenligning basert på maksimal AUP uten mva. for legemidlene som inngår i analysen.

Legemiddelkostnader for et års behandling med Obgemsa er 3905 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Behandlingskostnadene for Obgemsa er like sammenlignet med behandlingskostnadene for behandling med komparator Betmiga. Dette er beskrevet i kapittel 3.

DMPs vurdering av alvorlighet:
Overaktiv blære er en tilstand som kan forringe livskvaliteten, bli psykisk belastende og kan føre til sosial isolasjon.

Andre preparater til overaktiv blære-syndrom er allerede oppført på refusjonslisten. DMP har ikke beregnet alvorlighet for overaktiv blære-syndrom i denne metodevurderingen.

DMP vurderer at overaktiv blære-syndrom oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
Grunnet sammenlignbar virkningsmekanisme, bivirkningsprofil og lik pris vurderer DMP at vibegron vil erstatte eller brukes på lik linje med mirabegron i dagens behandling av OAB-syndrom. DMP har ikke utført nye budsjettberegninger, da det legges til grunn at en innføring av vibegron ikke vil påvirke pasientgrunnlaget. DMP konkluderer med at innføring av vibegron ikke vil føre til økte utgifter for folketrygden.

DMPs vurdering av usikkerhet:
Det ble gjennomført indirekte sammenligninger mellom vibegron og mirabegron, da det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mellom de to legemidlene. Potensielle skjevheter, bias på grunn av ulikheter i studiepopulasjoner og utfallsmål er vurdert i egnethetsvurderingen av den indirekte sammenligningen (se kapittel 2.3). Resultatene fra indirekte sammenlikninger er forbundet med mer usikkerhet enn direkte sammenlignende studier.

DMP vurderer at resultatene av den indirekte sammenligningen er troverdige og kan legges til grunn for kostnadsminimiseringsanalysen.

DMPs totalvurdering
DMP har i denne metodevurderingen vurdert hvorvidt relativ effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for vibegron og mirabegron og gjennomført en sammenligning av legemiddelkostnader. Ettersom det ikke er funnet konsistente forskjeller i nytten ved de to behandlingene, vil prioriteringskriteriene som ble vurdert å være oppfylt for mirabegron, også være oppfylt for vibegron så lenge prisen er lik eller lavere enn for mirabegron.

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet for pasienter med overaktiv blære-syndrom er oppfylt.

DMP har ikke utført nye budsjettberegninger, da det antas at en innføring av vibegron ikke vil påvirke pasientgrunnlaget. DMP vurderer at innføring av vibegron ikke vil føre til økte utgifter for folketrygden, da prisen for vibegron er lik prisen for mirabegron.

Vedtak
DMP har vedtatt at Obgemsa innvilges forhåndsgodkjent refusjon for behandling av overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom) hos voksne pasienter.

Refusjonsberettiget bruk:
Motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens)

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	**Tekst**	**Vilkår**	**Kode**	**Tekst**	**Vilkår**
U04	Urininkontinens		N39.4	Annen spesifisert urininkontinens	

Vilkår:

Innholdsfortegnelse

Forord ... **2**
Metode ... 3
Sykdom ... 3
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 4
Innholdsfortegnelse ... **7**
Liste over tabeller ... **8**
Liste over figurer ... **9**
Logg ... **11**
Forkortelser ... **13**
1. Bakgrunn ... **15**
1.1 Oversikt over oppdraget ... 15
1.1.1 Intervensjon ... 15
1.1.2 Oppdragsramme ... 15
1.2 Overaktiv blære-syndrom ... 16
1.3 Behandling av overaktiv blære-syndrom i norsk klinisk praksis ... 16
1.4 Forventet plassering av vibegron i behandlingsalgoritmen ... 16
2. Klinisk evidensgrunnlag ... **17**
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier ... 17
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier ... 17
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt ... 18
2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier ... 19
2.3.2 Sammenligning av pasientkarakteristika ... 20
2.3.3 Relativ effekt ... 21
2.3.4 Uønskede hendelser ... 26
2.3.5 Oppsummering relativ effekt og uønskede hendelser ... 35
3. Økonomisk analyse ... **36**
3.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 36
3.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 37
4. Konklusjon ... **38**
Referanser ... **39**
Appendiks 1: Litteratursøk ... **0**
Appendiks 2: Evidenssyntese ... **8**
Appendiks 3: Sammenligning av inkluderte studier og pasientkarakteristika ... **0**
Appendiks 4: Inputdata og resultater for NMA-analyse ... **0**

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 15
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 15
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen 17
Tabell 4. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva 37

Liste over figurer

Figur 1 Pasientkarakteristika ved baseline for inkluderte studier (kilde Pierre Fabre). 21
Figur 2 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall miksjoner per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 22
Figur 3 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall miksjoner per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 22
Figur 4 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall urgeinkontinensepisoder ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 23
Figur 5 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall urgeinkontinensepisoder ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 23
Figur 6 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av volum per miksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 24
Figur 7 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i volum per miksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 24
Figur 8 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 25
Figur 91 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 25
Figur 10 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall uønskede hendelser ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 26
Figur 11 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker 26
Figur 12 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall uønskede hendelser ved 52 uker (kilde Pierre Fabre). 27
Figur 13 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker 27
Figur 14 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 28
Figur 15 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 28
Figur 16 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 29
Figur 15 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 29
Figur 18 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med hodepine ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 30
Figur 19 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall pasienter med hodepine ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 30
Figur 20 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 31
Figur 21 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 31
Figur 22 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 32
Figur 23 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 32
Figur 24 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 33
Figur 25 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 33

Figur 26 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). 34
Figur 27 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker (kilde Pierre Fabre) 34

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	27-06-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	11-10-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	08-11-2024
Rapport ferdigstilt	26-02-2025
Total tid hos DMP[1]	138 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	47 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**91 dager**
Herunder[3]:	
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	28 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Eirin Guldsten Robinson	*Utredningsleder*	*Seniorrådgiver*
Geir Smedslund	*Saksutreder*	*Forsker*
Monica Hallem Akerholdt	*Saksveileder*	*Seniorrådgiver*
Randi Krontveit	*Har godkjent endelig rapport*	*Faglig ansvarlig*
Martina Stipic	*Har godkjent endelig rapport*	*Lagleder*

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
β1-AR	Beta-1 adrenerg reseptor
β2-AR	Beta-2 adrenerg reseptor
BIC	Bayesian Information Criterion
CrI	Kredibilitetsintervall
DIC	Deviance Information Criterion
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EPICONT-studien	Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag-studien
ER	Extended Release
FDA	Food and Drug Administration
IR	Immediate Release
ITC	Indirect Treatment Comparisons
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MD	Median Difference
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
OAB-q LF	Et spørreskjema for overaktiv blære
OAB-syndrom	Overaktiv blære-syndrom
OR	Odds Ratio
PICOS	Population-Intervention-Comparator-Outcome-Study design
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomized Controlled Trial
RoB	Risk of Bias

SE	Standard Error
SD	Standard Deviation
STA	Single Technology Appraisal
UUI	Urgeinkontinens

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at vibegron har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Vibegron (Obgemsa)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Obgemsa er indisert for symptomatisk behandling av overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom) hos voksne pasienter.
Virkningsmekanisme	Vibegron er en selektiv og potent human beta-3-adrenerg reseptoragonist. Aktivering av beta-3-adrenerg reseptor i blærens detrusormuskulatur øker blærens kapasitet ved at det har avslappende virkning på den glatte detrusormuskulaturen under blærefylling.
Dosering ved relevant indikasjon	Én tablett 75 mg én gang daglig. Oral administrasjon, med eller uten mat. Tabletten svelges hel med et glass vann.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 27.06.2024.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Analysetype(r)	Kostnadsminimeringsanalyse
PICO definert av bestillingen	
Populasjon	Voksne pasienter med overaktiv blære-syndrom
Intervensjon	Vibegron 75 mg én gang daglig. Oral administrasjon, med eller uten mat. Tabletten svelges hel med et glass vann.
Komparator	Mirabegron 25 mg Mirabegron 50 mg
Utfallsmål	Antall miksjoner per dag, antall urgeinkontinensepisoder, volum per miksjon, antall inkontinensepisoder per dag, antall uønskede hendelser, antall alvorlige uønskede hendelser, antall uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd, hodepine, urinveisinfeksjon, forstoppelse, hypertensjon og munntørrhet

Dokumentasjon for vibegron er hentet fra de randomiserte placebokontrollerte studiene EMPOWUR og EMPOWUR (Extension). Direkte sammenlignende kliniske studier mellom vibegron og komparator foreligger ikke. Pierre Fabre har sendt inn en indirekte sammenligning av vibegron og mirabegron i en nettverksmetaanalyse (NMA) som inkluderer de to pivotale studiene for vibegron (EMPOWUR og

EMPOWUR (Extension)) samt ytterligere 8 fase 3 studier. Analysene og de inkluderte studiene er beskrevet i kapittel 2.3.

1.2 Overaktiv blære-syndrom

Overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom) medfører sterk og hurtig innsettende vannlatingstrang (urinary urge), ofte med hyppig vannlating og/eller nokturi (nattlig vannlating), med eller uten urgeinkontinens (UUI). Symptomene kan blant annet skyldes overaktiv detrusormuskel, som kan gi ukontrollert blæretømningsrefleks og kan forekomme hos både kvinner og menn i alle aldre (1–3). Overaktiv blære er en tilstand som antas å forringe livskvaliteten, kunne bli psykisk belastende og kunne føre til sosial isolasjon. Mange unnlater å oppsøke lege fordi de føler forlegenhet, eller tror problemet ikke lar seg behandle (4).

I den norske Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag-studien (EPINCONT-studien) fant man at 25% av kvinner rapporterte inkontinens. Halvparten av disse hadde stressinkontinens, 11% hadde urgeinkontinens, og 36% hadde blandingsinkontinens (5). Symptomer på urgeinkontinens var mest prevalent hos yngre (< 35 år) og eldre (> 65 år), mens forekomst av blandingsinkontinens økte med økende alder (5).

I følge FHIs legemiddelstatistikk mottok totalt 86 267 individer behandling med ATC-kode G04BD - Midler mot hyppig vannlatning og inkontinens i 2023 (6). Av disse fikk 62 149 mirabegron og de resterende fikk antikolinergika (6).

1.3 Behandling av overaktiv blære-syndrom i norsk klinisk praksis

Ved overaktiv blære-syndrom bør blæretrening prøves i første linje ved å gradvis øke intervallene mellom miksjoner inntil normalt volum og antall miksjoner normaliseres. Medikamentell behandling kan forsøkes i andre linje og kan med fordel kombineres med blæretrening for å styrke lukkemuskelen og øke blærevolumet. Selektive beta-3-reseptoragonister (mirabegron) er førstevalg på grunn av en bedre bivirkningsprofil enn antikolinergika (tolterodin, soifenacin, oksybutynin, fesoterodin og darifenacin) (1,3). Refusjonsberettiget bruk for disse legemidlene er ved motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens) (7).

1.4 Forventet plassering av vibegron i behandlingsalgoritmen

Både vibegron og mirabegron er selektive og potente beta-3-reseptoragonister indisert for symptomatisk behandling av overaktiv blære-syndrom hos voksne. Vibegron forventes å erstatte eller brukes på lik linje med mirabegron i dagens behandling.

DMPs konklusjon om komparator
Relevant komparator for metodevurderingen er mirabegron.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Pierre Fabre har gjennomført systematiske litteratursøk. Søk i elektroniske databaser, som Embase, MEDLINE® og Cochrane Library, ble utført via Ovid-plattformen 22. mars 2023. I tillegg ble det søkt i andre kilder for litteratur, inkludert konferanseabstract, kliniske studieregistre, retningslinjer, metodevurderinger (HTA), myndighetsbaserte kilder, referanselister fra inkluderte studier og systematiske oversikter, grå litteratur og internasjonale nøkkelorganisasjoner (EMA, FDA). Et oppdatert søk ble gjort 29. oktober 2024, nå bare i PubMed Central og Medline. Det ble ikke inkludert noen nye studier. Søkestrategiene ligger i Appendiks 1. Søket indentifiserte 128 publikasjoner fra 110 randomiserte studier som ble inkludert i den systematiske oversikten. Av disse var det 5 studier som inkluderte vibegron og 21 studier som inkluderte mirabegron. Nettverksmetaanalysen begrenset seg til studier (n = 10) hvor dosen av vibegron (75 mg) og mirabegron (25 mg, 50 mg) var i tråd med markedsføringstillatelsen.

DMP vurderer at søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk
DMP vurderer at litteratursøket oppfyller minimumskravene for å finne relevante studier. Det kunne ha vært søkt i flere databaser, spesielt i oppdateringssøket. DMP har ikke kvalitetssikret søket, og det kan ikke utelukkes at relevante studier har blitt utelatt.
Se Appendiks 1 for vurdering av litteratursøk.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabellen under gir en oversikt over to pivotale effektstudier for vibegron (Obgemsa).

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

EMPOWUR (8)	
Studie ID	**NCT03492281**
Design	Dobbeltblind, randomisert, placebo- og aktiv-kontrollert fase 3-studie, 12 uker varighet
Studielokasjon	USA, Polen, Ungarn, Canada, Latvia og Litauen
Populasjon	For opptak i studien måtte pasientene ha hatt symptomer på OAB i minst 3 måneder med et snitt på 8 eller flere vannlatinger per dag og minst 1 UUI per dag, eller et snitt på 8 eller flere vannlatinger per dag og et snitt på minst 3 episoder med akutt vannlatingstrang per dag. UUI ble definert som urinlekkasje av hvilken som helst mengde fordi pasienten opplevde en trang til å urinere umiddelbart. Studiepopulasjonen inkluderte legemiddelnaive OAB-pasienter i tillegg til pasienter som tidligere hadde fått behandling med legemidler mot OAB. Placebo (n=540), vibegron 75 mg (n=545) eller aktiv kontroll tolterodin (n=430)
Intervensjon	Vibegron 75 mg en gang daglig
Komparator	Placebo en gang daglig Tolterodin depottablett 4 mg (aktiv kontroll) en gang daglig
Primært endepunkt	Koprimære endepunkter: Endring fra baseline i gjennomsnittlig antall vannlatinger per dag Gjennomsnittlig antall urgeinkontinens-episoder ved uke 12
Viktige sekundære endepunkter	Endring fra baseline i gjennomsnittlig antall episoder med vannlatingstrang per dag, gjennomsnittlig totalt antall episoder med inkontinens per dag, gjennomsnittlig tømt

	volum per vannlating, andel pasienter med ≥ 75 % og 100 % reduksjon i gjennomsnittlig antall urgeinkontinensepisoder og mestringsresultat fra spørreskjema for overaktiv blære (OAB-q LF)
Observasjonstid	12 uker
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
EMPOWUR extension (9)	
Studie ID	**NCT03583372**
Design	Fase 3- forlengelsesstudie med 505 pasienter som hadde fullført den 12 uker lange fase 3-studien (EMPOWUR), opptil 52 uker varighet
Studielokasjon	USA
Populasjon	Pasienter som hadde fullført EMPOWUR-studien, n=505
Intervensjon	Vibegron 75 mg en gang daglig
Komparator	Tolterodin depottablett 4 mg en gang daglig
Primært endepunkt	Behandlingsrelaterte uønskede hendelser
Viktige sekundære endepunkter	Endring fra baseline til uke 52 i gjennomsnittlig antall miksjoner per dag, antall urgeinkontinens-episoder, antall episoder med sterk vannlatingstrang og totalt antall episoder med inkontinens.
Observasjonstid	52 uker
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

DMPs vurdering
EMPOWUR og EMPOWUR extension ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av vibegron, og er henholdsvis en randomisert fase 3 studie og en forlengelsesstudie vurdert av EMA. Komparator i studien er placebo. DMP vurderer at data fra EMPOWUR og EMPOWUR extension kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en indirekte sammenligning mot relevant komparator.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Det var nødvendig å gjøre evidenssyntese da det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mot relevant komparator på nåværende tidspunkt. Evidenssyntesen er basert på litteratursøk beskrevet i kapittel 2.1 og Appendiks 1.

Pierre Fabre leverte en nettverksmetaanalyse (NMA) basert på det systematiske litteratursøket. NMA er gjennomført med følgende PICO:

- Populasjon – voksne pasienter med OAB-syndrom
- Intervensjon – vibegron 75 mg per dag
- Komparator – mirabegron 25 mg eller 50 mg per dag

- Utfallsmål – antall miksjoner per dag, antall urgeinkontinens-episoder, volum per miksjon, antall inkontinensepisoder per dag, antall uønskede hendelser, antall alvorlige uønskede hendelser, antall uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd, hodepine, urinveisinfeksjon, forstoppelse, hypertensjon og munntørrhet

PICO for det systematiske litteratursøket var videre enn for NMA, da det inkluderte antikolinergika som komparator, samt nokturi, høyt blodtrykk, behandlingsetterlevelse og helserelatert livskvalitet som utfallsmål. DMP vurderer at PICO for NMA er tilstrekkelig til å belyse relativ effekt og sikkerhet for vibegron mot relevant komparator.

Det ble etablert nettverk basert på hvert av utfallsmålene der inkluderte studier måtte være identifisert i det systematiske litteratursøket og i tillegg enten være
- Knyttet direkte til en av de relevante komparatorene eller til intervensjonen
- Knyttet indirekte til intervensjonen via en av de relevante komparatorene

Studier som ikke oppfylte noen av disse kriteriene ble ekskludert.

Av de 110 studiene var det 10 studier som kunne knyttes sammen til nettverk for utfallsmålene. De inkluderte studiene er beskrevet i avsnitt 2.3.1.

Pierre Fabre gjennomførte Bayesiansk NMA basert på kjent metodelitteratur. Statistisk analyse er beskrevet i Appendiks 2. Input-data for analyse av hvert endepunkt er beskrevet i Appendiks 4. Nettverk og resultater av indirekte sammenligning er beskrevet for hvert endepunkt under avsnitt 2.3.3 og 2.3.4.

2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier

Tabell 1 i Appendix 3 sammenligner studiedesign for studiene som inngår i evidenssyntesen. Alle de inkluderte studiene er randomiserte kontrollerte studier i fase 3 med behandlingstid på henholdsvis 12 uker (8 studier) eller 52 (12+40) uker (2 studier). Studiene inkluderte enten vibegron 75 mg og/eller mirabegron 25m og/eller mirabegron 50 mg og/eller tolterodin 4mg og/eller placebo.

Inklusjonskriteriene er sammenlignbare for 9 av de 10 studiene, med voksne pasienter som har hatt OAB-syndrom i 3 eller flere måneder/12 eller flere uker, mer enn 8 miksjoner per dag, og mer enn tre urgency episoder i løpet av tre dager, eller mer enn en urgency-episode per dag. Moussa et al. er ikke sammenlignbar med de øvrige 9 studiene, da denne studien inkluderte pasienter med Parkinsons sykdom med OAB-syndrom.

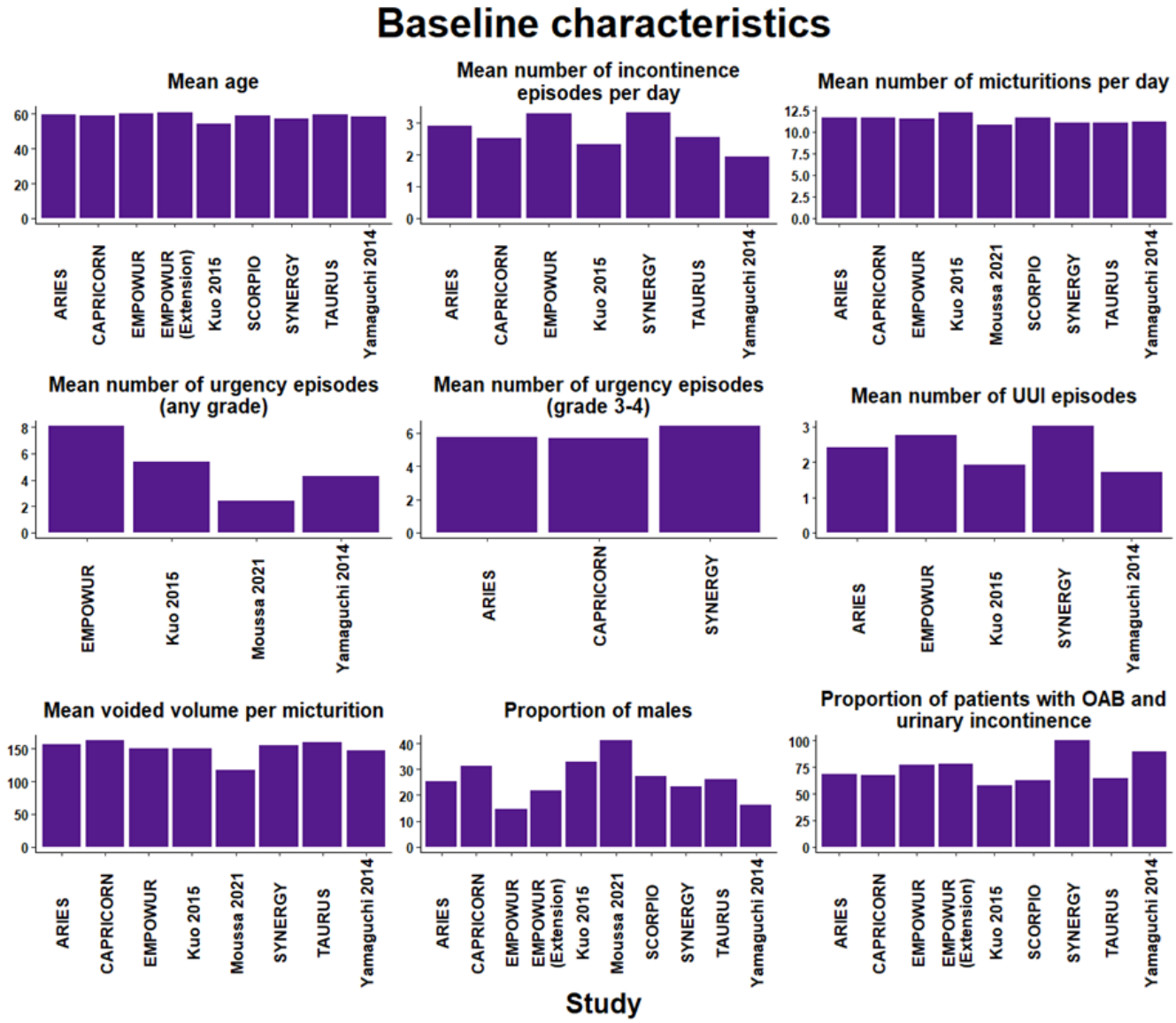
Eksklusjonskriteriene er i hovedsak tilsvarende mellom de 9 studiene med sammenlignbare inklusjonskriterier. Aktuelle eksklusjonskriterier er stressinkontinens, høyt daglig urinvolum >3000 ml, ukontrollert hypotensjon, alvorlig hypertensjon, innlagt kateter, urinveisinfeksjon, kronisk inflammasjon, blærestein og malign sykdom. Det er noe variasjon mellom studiene når det gjelder beskrivelse av tilleggssykdommer som fører til eksklusjon, og det er vanskelig å vurdere om dette kan virke inn på analysene i ITC.

OAB-syndrom er i hovedsak tilsvarende definert mellom studiene som urgeinkontinens, eller blandet inkontinens hvor urge er predominant. Primært endepunkt er definert som antall miksjoner og/eller antall urge-episoder per døgn i studiene med 12 ukers varighet. I de to langtidsstudiene (EMPOWUR extension og TAURUS) er primært endepunkt sikkerhet og tolerabilitet. Sekundære endepunkter er hovedsakelig definert som miksjonsvolum, antall inkontinensepisoder, urgency symptomer. Noen av studiene inkluderer også livskvalitetsmål.

Forutsetninger for indirekte sammenligninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare til å inngå i en indirekte sammenligning. DMP vurderer at studiedesign er tilstrekkelig sammenlignbar for 9 av de 10 studiene. I innsendte NMA er studien som vurderes som ikke tilstrekkelig sammenlignbar kun inkludert i sensitivitetsanalyser, og DMP vil derfor vurdere hovedanalysene. Sammenlignbarhet av pasientkarakteristika er vurdert i avsnitt 2.3.2.

2.3.2 Sammenligning av pasientkarakteristika

Figur 1 nedenfor og Tabell 2 i Appendiks 3 sammenligner pasientkarakteristika for studiene som inngår i evidenssyntesen. Gjennomsnittsalderen var svært lik for alle studiene og lå på rundt 60 år. Andelen menn varierte noe, men lå stort sett mellom 20 og 30 prosent. Det var liten variasjon i rasefordelingen, hvor andel hvite i de fleste studiene lå mellom 80 og 95 prosent. Når det gjelder tidligere behandling for OAB, var dette i mange tilfeller ikke rapportert i studiene, men mellom 45 og 60 prosent hadde fått farmakoterapi tidligere, og noen få hadde fått kirurgisk behandling. Antall miksjoner per 24 timer lå for det meste på 11 til 12. Antall urgency episoder og antall urgency episoder av grad 3 og 4 var ikke rapportert i mange studier. Der det var rapportert lå antall episoder av grad 3 og 4 mellom 5 og 6 per dag. Antall episoder med inkontinens lå på mellom 2 og 3 per dag i alle studiene hvor det var rapportert, men også her var det mye manglende rapportering. Til slutt var det mye manglende rapportering for antall UUI-episoder, nocturia-episoder og volum per miksjon, men der det var rapportert lå det på rundt 2 for UUI og nocturia og 150 milliliter for volum per miksjon. Moussa et al. er ikke sammenlignbar med de øvrige 9 studiene, da denne studien inkluderte pasienter med Parkinsons sykdom med OAB-syndrom. DMP vurderer at pasientkarakteristika er tilstrekkelig sammenlignbare for 9 av de 10 studiene.



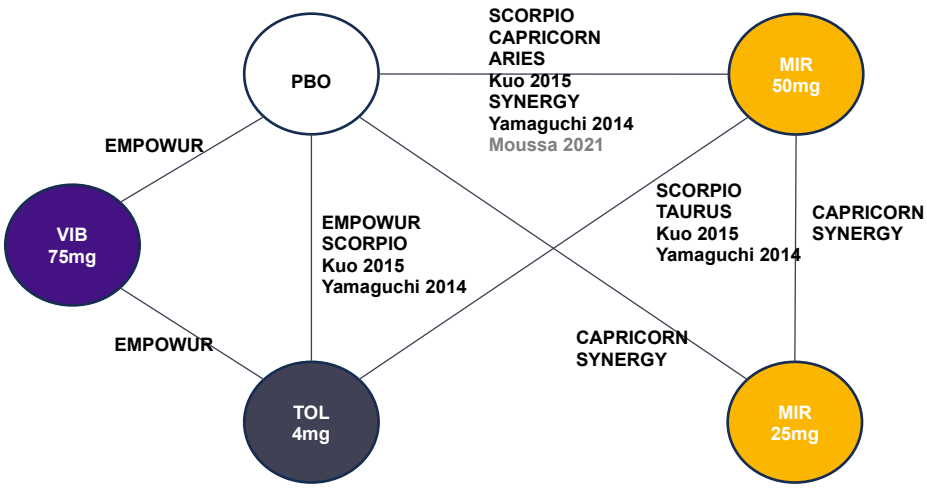
Figur 1 Pasientkarakteristika ved baseline for inkluderte studier (kilde Pierre Fabre).

2.3.3 Relativ effekt

Innsendte NMA er gjort for tidspunktene 4, 8, 12 og 52 uker. Ved 4, 8 og 12 uker inkluderer nettverkene opptil 9 studier, som gir et stort pasientgrunnlag og fører til at *random effects* modeller kan brukes. Ved 52 uker inkluderer nettverket bare to studier, hvilket gir et lavere pasientgrunnlag og forhindrer bruk av *random effects* modeller. Dette kan føre til større bias i analysene ved 52 uker. Det er ønskelig med lengst mulig tidshorisont for sammenligningene, men dette må avveies mot kvalitet av analysene. Samtidig ser man i langtiddstudier at maksimal effekt oppnås ved omkring 12 uker og opprettholdes til 52 uker (9,16). I denne metodevurderingen ser vi derfor primært på indirekte sammenligning ved 12 uker. Vi ser også på indirekte sammenligning ved 52 uker der resultatene ikke er sammenfallende ved 12 og 52 uker. Inputdata og resultater for alle komparatorer finnes i vedlegg 3 for hvert effektendepunkt. Innsendte NMA inneholder også tilleggsanalyser som omfattet data fra Moussa et al. DMP har sett bort ifra disse tilleggsanalysene, da pasientpopulasjonen ikke er relevant for metodevurderingen.

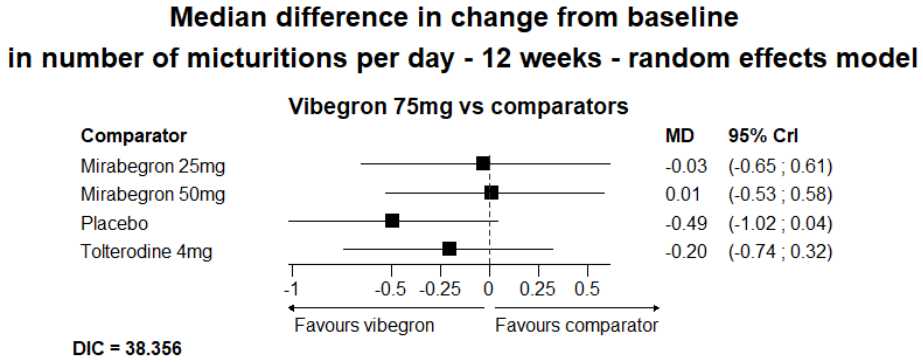
Antall miksjoner per dag

Antall miksjoner per dag er rapportert i totalt 8 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved minst ett av fire ulike tidspunkter (4, 8, 12 og 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 8 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i Figur 2.



Figur 2 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall miksjoner per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre). VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo

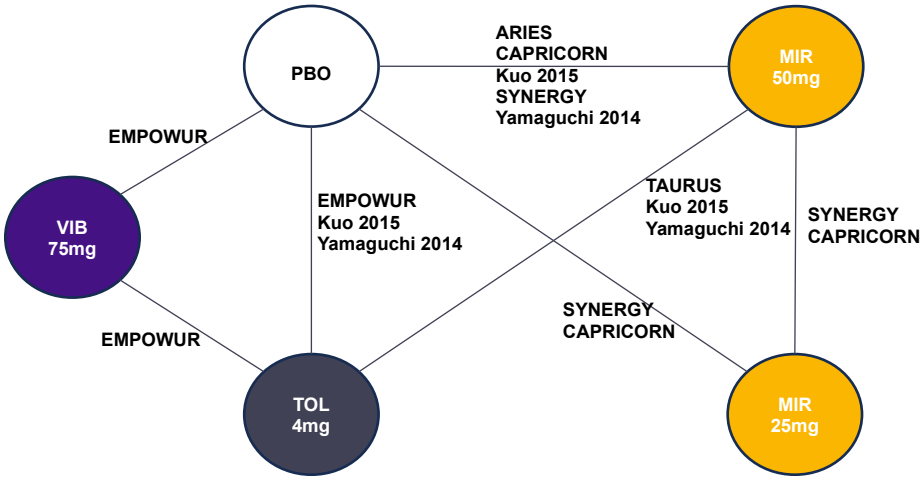
Figur 3 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall miksjoner ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring fra baseline i median antall miksjoner ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 3 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall miksjoner per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

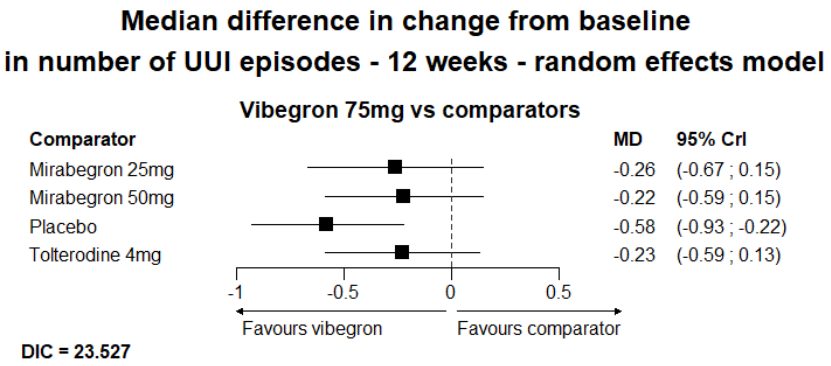
Antall urgeinkontinens-episoder

Antall urgeinkontinens-episoder er rapportert i totalt 9 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved minst ett av fire ulike tidspunkter (4, 8 12 og 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 7 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 4.



Figur 4 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall urgeinkontinens-episoder ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo

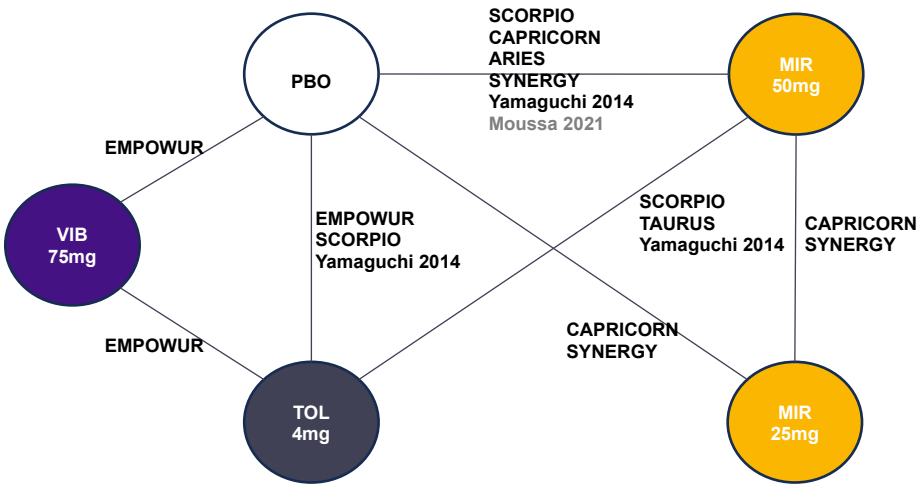
Figur 5 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall urgeinkontinens-episoder ved 12 uker. I den indirekte sammenligningen viste vibegron 75 mg signifikant reduksjon fra baseline i median antall urgeinkontinens-episoder ved 12 uker sammenlignet med placebo. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring fra baseline i median antall urgeinkontinensepisoder ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg eller tolterodin 4 mg.



Figur 5 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall urgeinkontinens-episoder ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

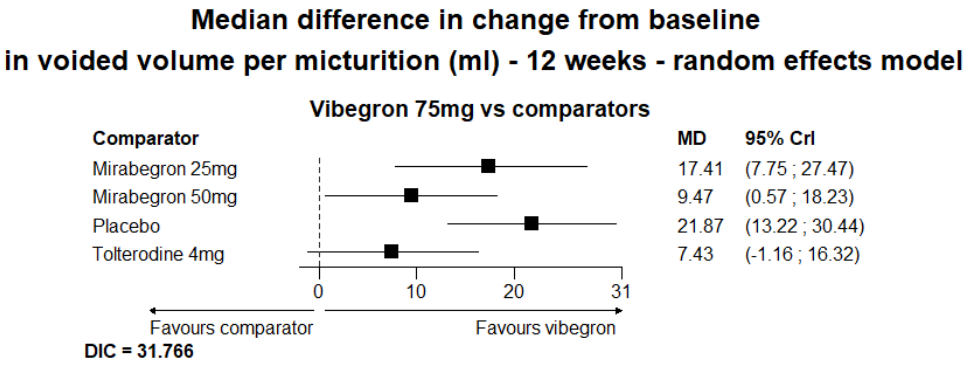
Volum per miksjon

Volum per miksjon er rapportert i totalt 8 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved minst ett av fire ulike tidspunkter (4, 8 12 og 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 7 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 6.



Figur 6 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av volum per miksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo

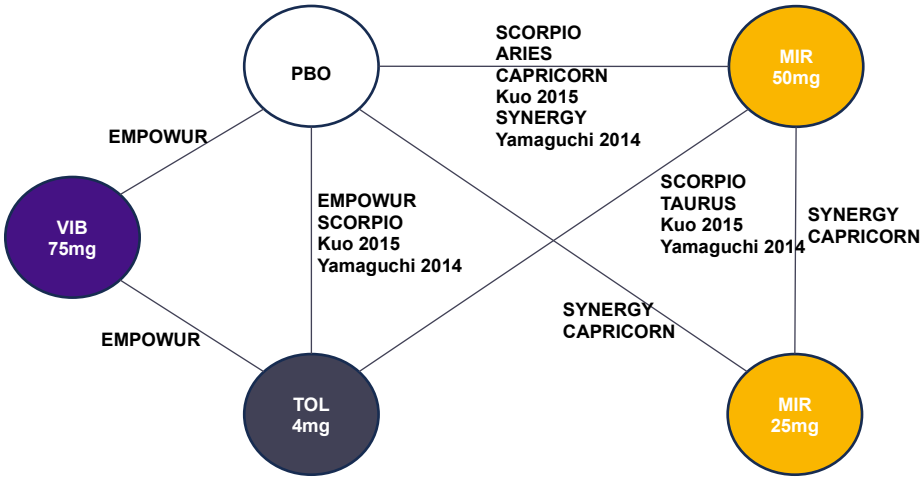
Figur 7 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av volum per miksjon ved 12 uker. I den indirekte sammenligningen viste vibegron 75 mg signifikant større endring fra baseline i volum per miksjon sammenlignet med mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg og placebo ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring fra baseline i volum per miksjon ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og tolterodin 4 mg.



Figur 7 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i volum per miksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

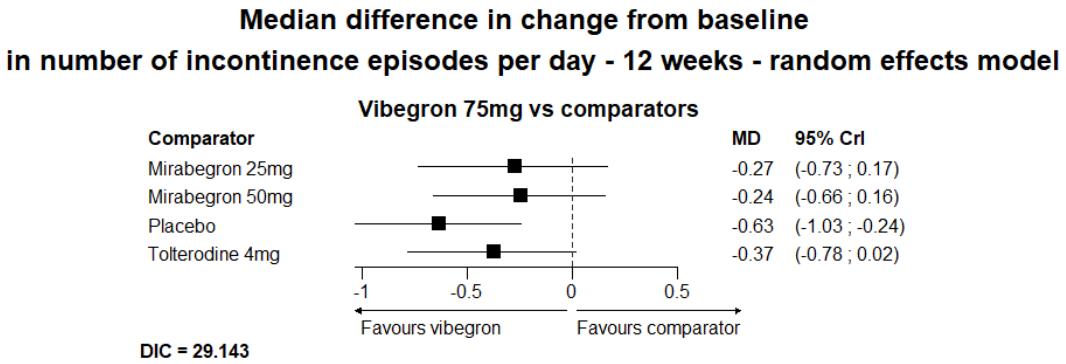
Antall inkontinensepisoder per dag

Antall inkontinensepisoder per dag er rapportert i totalt 9 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved minst ett av fire ulike tidspunkter (4, 8 12 og 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 8 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 8.



Figur 8 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo

Figur 9 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker. I den indirekte sammenligningen viste vibegron 75 mg signifikant reduksjon i antall inkontinensepisoder per dag sammenlignet med placebo ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring fra baseline i antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg eller tolterodin 4 mg.

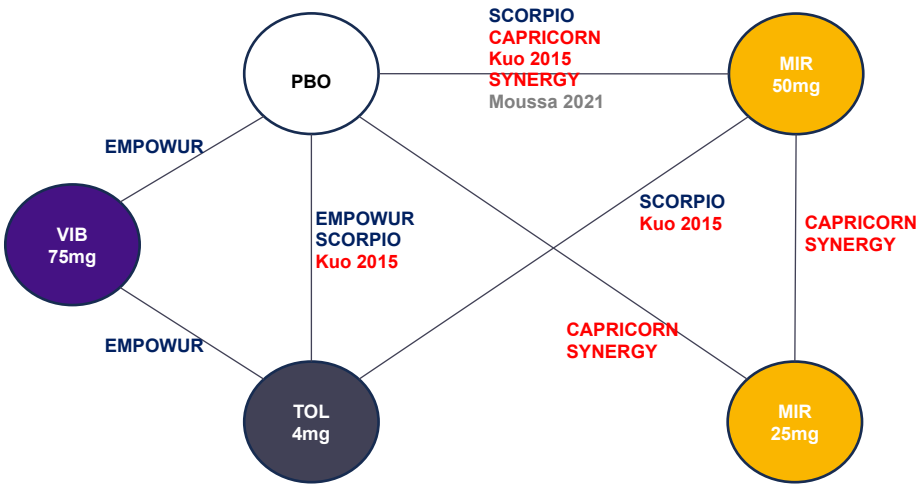


Figur 9 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

2.3.4 Uønskede hendelser

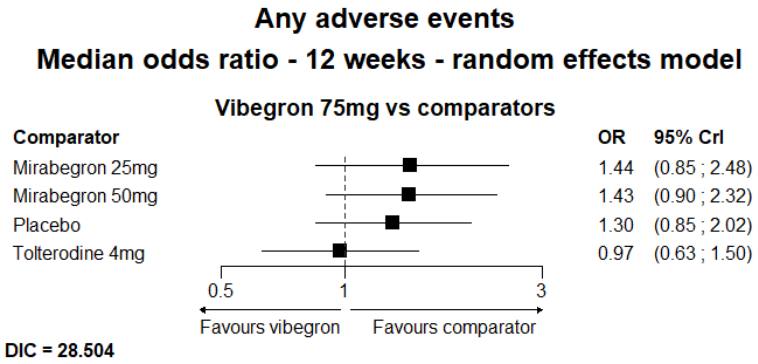
Uønskede hendelser uavhengig av årsak

Antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak er rapportert i totalt 7 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 5 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i Figur 10.



Figur 10 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall uønskede hendelser ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

Figur 11 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.

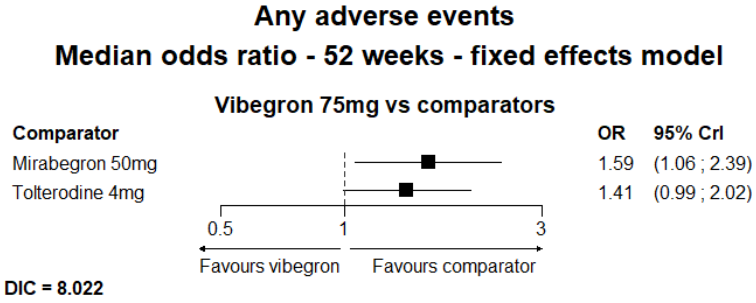


Figur 11 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker



Figur 12 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall uønskede hendelser ved 52 uker (kilde Pierre Fabre). VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin

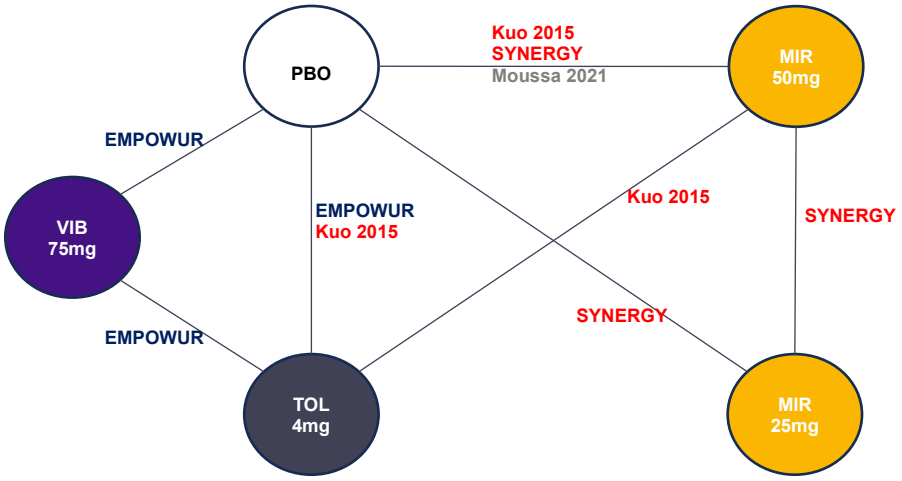
Ved 52 uker var det statistisk signifikant større odds for uønskede hendelser uavhengig av årsak med vibegron 75 mg sammenlignet med mirabegron 50 mg, men ikke sammenlignet med tolterodin 4 mg (Figur 13)



Figur 13 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker

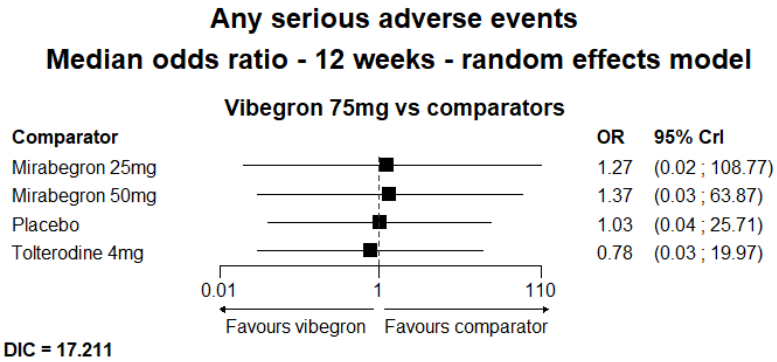
Alvorlige uønskede hendelser

Antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser er rapportert i totalt 5 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 3 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 14.



Figur 14 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

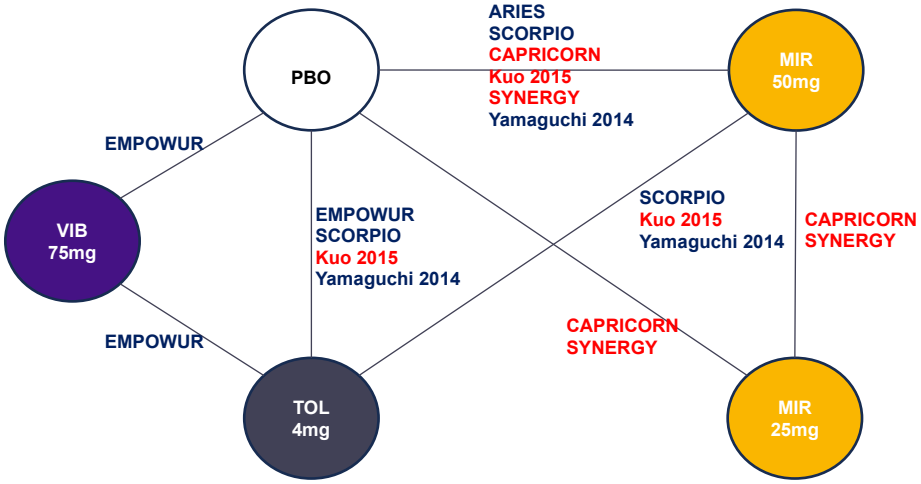
Figur 15 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring fra baseline i antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 15 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

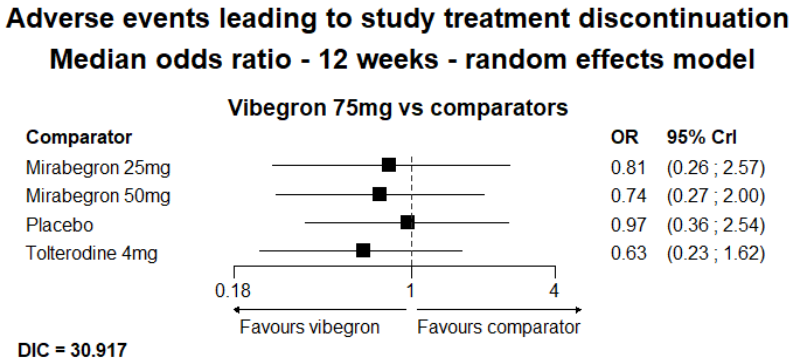
Uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd

Antall pasienter med uønskede hendelser som leder til behandlingsavbrudd er rapportert i totalt 9 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 7 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 16.



Figur 16 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

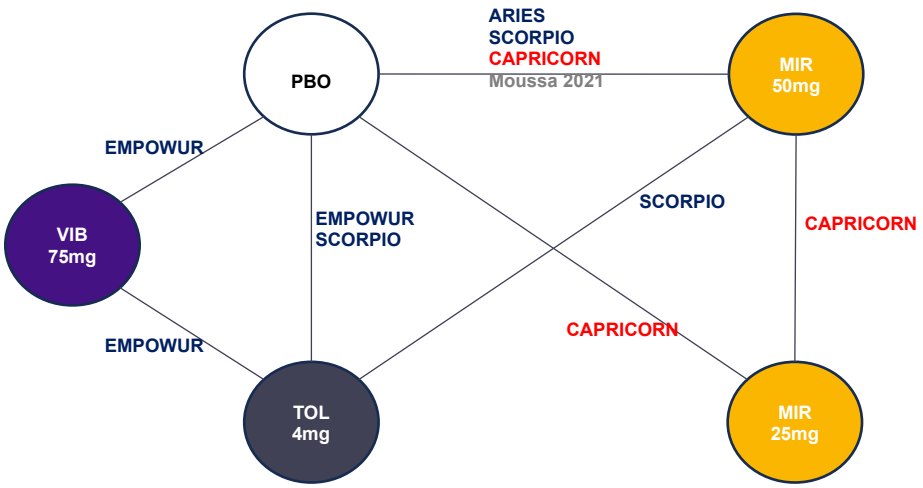
Figur 17 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 17 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

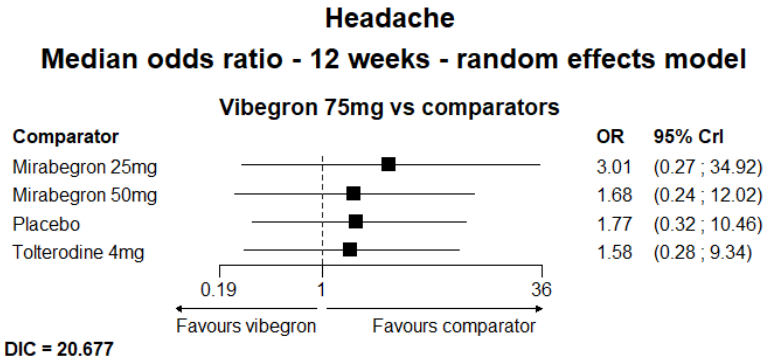
Hodepine

Antall pasienter med hodepine er rapportert i totalt 6 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 4 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 18.



Figur 18 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med hodepine ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

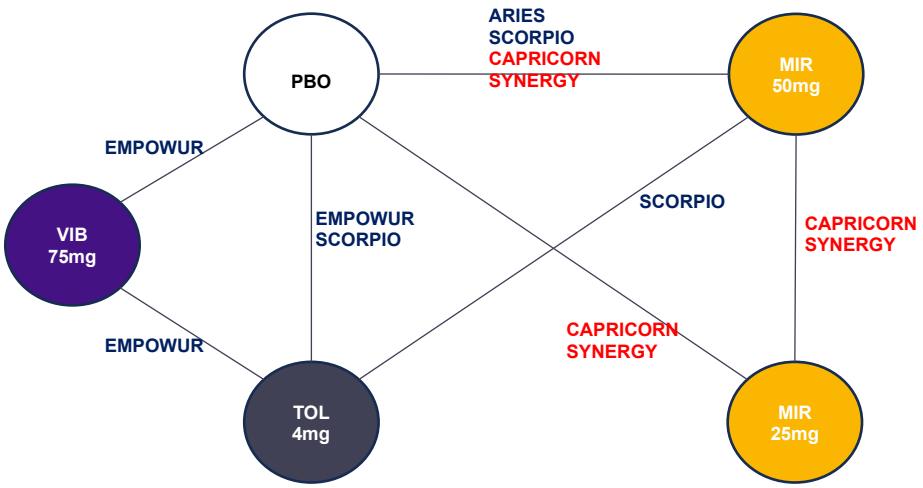
Figur 19 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med hodepine ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter med hodepine ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 19 Forest plot: median forskjell i endring fra baseline i antall pasienter med hodepine ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

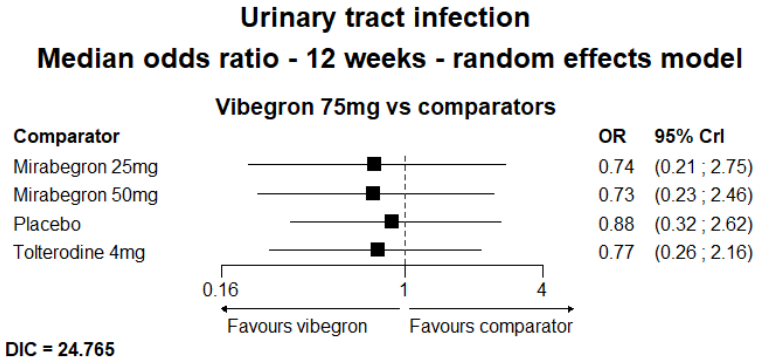
Urinveisinfeksjon

Antall pasienter med urinveisinfeksjon er rapportert i totalt 7 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 5 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i Figur 20.



Figur 20 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

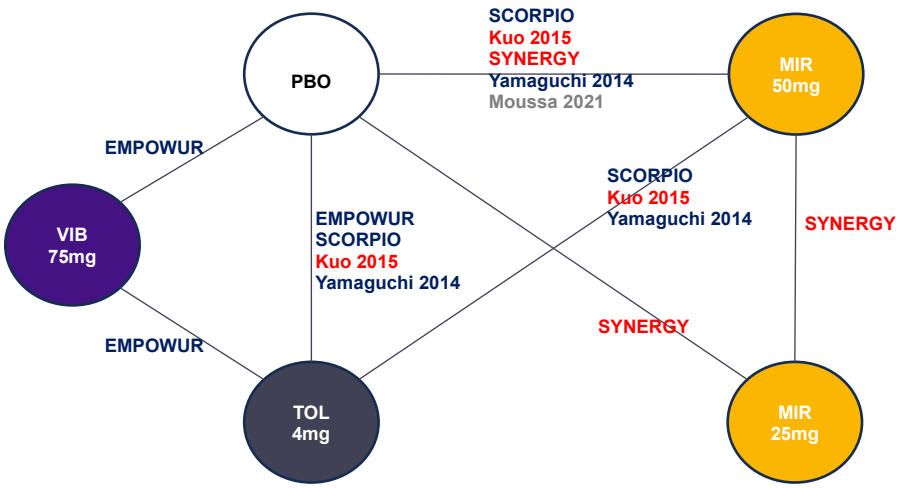
Figur 21 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 21 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

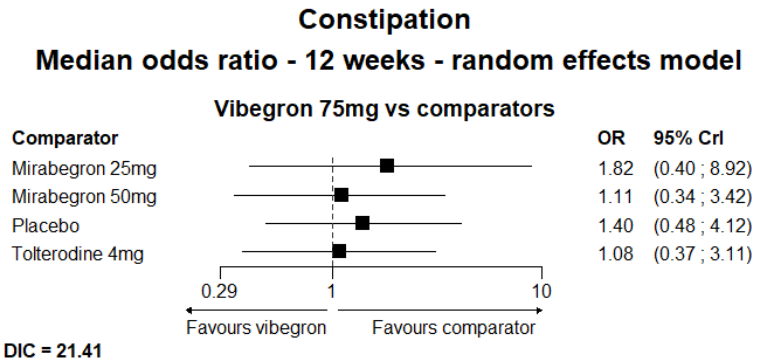
Forstoppelse

Antall pasienter med forstoppelse er rapportert i totalt 7 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 5 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 22.



Figur 22 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

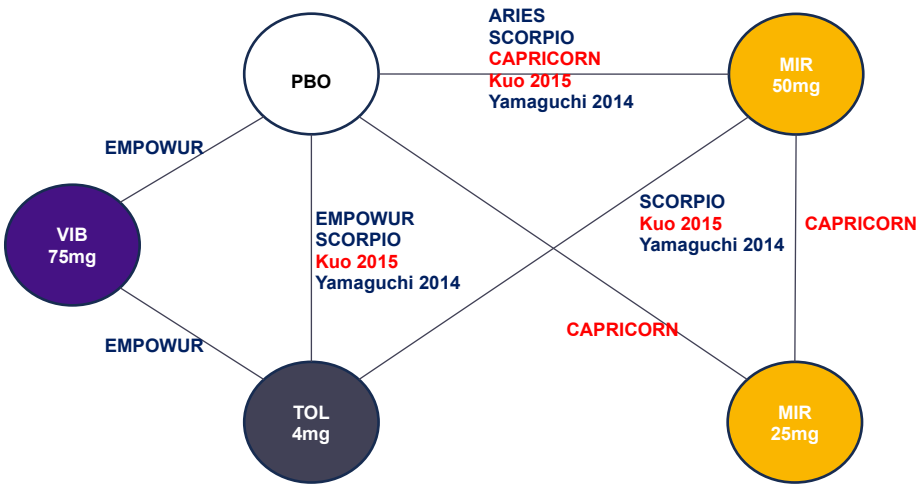
Figur 23 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 23 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

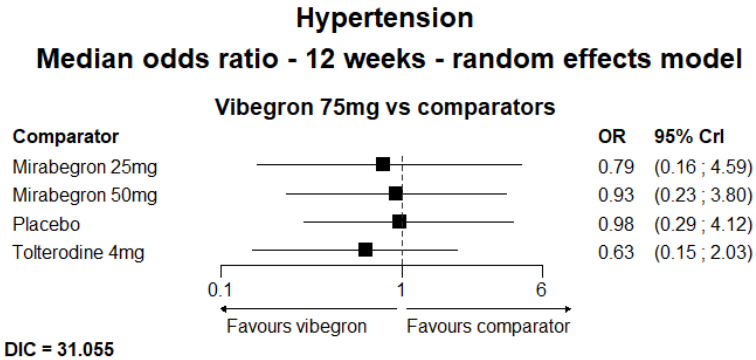
Hypertensjon

Antall pasienter med hypertensjon er rapportert i totalt 8 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 6 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i Figur 24.



Figur 24 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

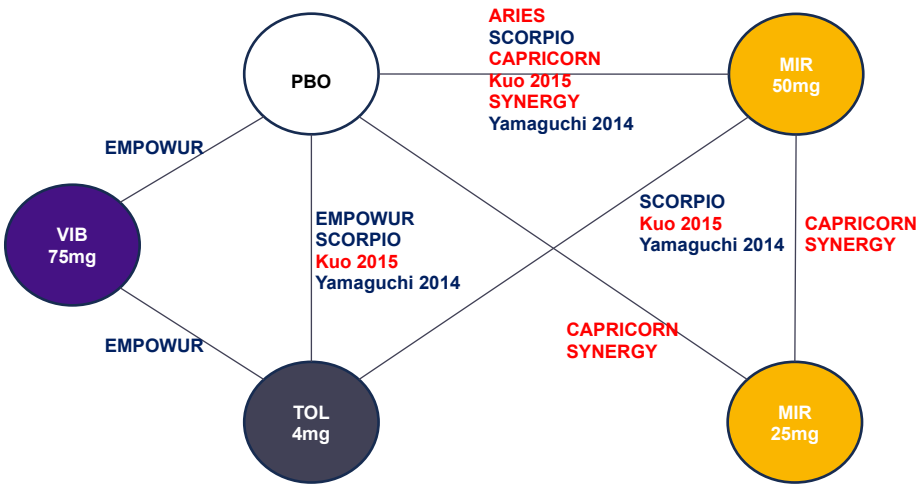
Figur 25 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 25 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

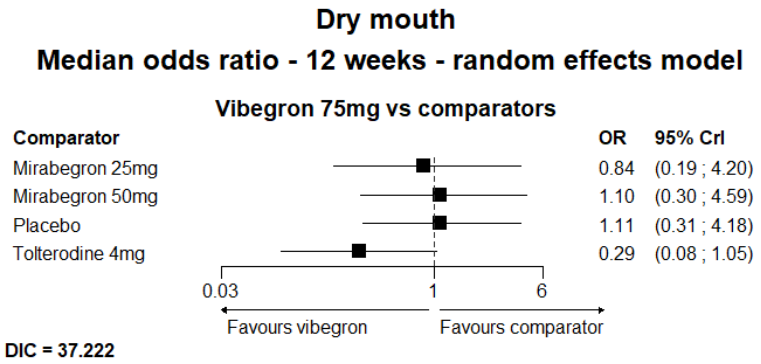
Munntørrhet

Antall pasienter med munntørrhet er rapportert i totalt 9 studier for vibegron 75 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg og placebo ved to ulike tidspunkter (12 og/eller 52 uker). Nettverket ved 12 uker inkluderer totalt 7 studier. Nettverksstrukturen for analysen er illustrert i figur 26.



Figur 26 Nettverksstruktur for indirekte sammenligning av antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker (kilde Pierre Fabre).
12 weeks + 4 weeks FU
12 weeks +2 weeks FU
VIB – Vibegron, MIR – Mirabegron, TOL – Tolterodin, PBO – placebo, FU – follow-up

Figur 27 oppsummerer resultatene fra indirekte sammenligning av antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker. Den indirekte sammenligningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, tolterodin 4 mg eller placebo.



Figur 27 Forest plot: median forskjell i antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker (kilde Pierre Fabre)

2.3.5 Oppsummering relativ effekt og uønskede hendelser

Både vibegron og mirabegron er selektive beta-3-reseptoragonister som er vist å være signifikant bedre enn placebo til behandling av OAB-syndrom hos voksne. Da direkte sammenligning mellom legemidlene ikke foreligger, er det gjennomført indirekte sammenligning.

DMP vurderer at relevante studier for intervensjon og komparator har blitt identifisert og inkludert i nettverksmetaanalysen. Vurdering av sammenlignbarhet av studiedesign belyste at en av de 10 inkluderte studiene var gjennomført i en populasjon som ikke er relevant for metodevurderingen. DMP har derfor sett bort ifra sensitivitetsanalysene hvor denne studien er inkludert, og kun vurdert NMA av de 9 øvrige studiene. Eksklusjonskriterier, definisjon av OAB-syndrom, samt primære og sekundære endepunkter vurderes som tilstrekkelig sammenlignbar som utgangspunkt for NMA. DMP vurderer at pasientkarakteristika er tilstrekkelig sammenlignbare for de 9 studiene.

Innsendte NMA er gjort for tidspunktene 4, 8, 12 og 52 uker. Ved 4, 8 og 12 uker inkluderer nettverkene inntil 9 studier. Dette gjør at *random effects* modeller kan benyttes, og analysene omfatter et relativt stort pasientgrunnlag. Ved 52 uker inkluderer nettverket bare to studier, hvilket gir et lavere pasientgrunnlag og forhindrer bruk av *random effects* modeller. Det er ønskelig med lengst mulig tidshorisont for sammenligningene, men dette må avveies mot kvalitet av analysene. I langtidsstudier oppnås maksimal effekt av vibegron og mirabegron ved ca. 12 uker og opprettholdes til 52 uker. DMP har derfor primært vurdert indirekte sammenligning ved 12 uker i metodevurderingen. Der det er forskjell i resultater ved 52 uker sammenlignet med 12 uker er resultater av indirekte sammenligning ved 52 uker likevel inkludert.

Resultatene er i all hovedsak sammenfallende ved 4, 8, 12 og 52 uker mellom vibegron 75 mg og mirabegron 25 mg og mirabegron 50 mg. I den indirekte sammenligningen viste vibegron 75 mg signifikant større endring fra baseline i volum per miksjon sammenlignet med mirabegron 25 mg og mirabegron 50 mg ved 12 uker. Ved alle andre vurderte endepunkter er det ingen statistisk signifikant forskjell i relativ effekt mellom vibegron 75 mg sammenlignet med mirabegron 25 mg og mirabegron 50 mg.

Det er statistisk signifikant inkonsistens mellom direkte og indirekte evidens for endepunktet antall miksjoner per dag etter 12 uker. Inkonsistensen omfatter små og ikke statistisk signifikante direkte og indirekte forskjeller mellom to av komparatorene som inngår i nettverket. I TAURUS-studien er det en direkte og ikke statistisk signifikant forskjell mellom mirabegron 50 mg og tolterodin på 0,14 (95% CrI -0,08; 0,36) miksjoner per dag. For den indirekte sammenligningen av mirabegron 50 mg og tolterodin er det en ikke statistisk signifikant forskjell i favør av mirabegron 50 mg på -0,26 (95% CrI: -0,60; 0,08) miksjoner per dag. DMP vurderer at denne inkonsistensen mellom direkte og indirekte evidens sannsynligvis er av liten betydning for sammenligningen mellom vibegron og mirabegron i nettverket og dermed for metodevurderingen. For alle andre endepunkter var det ingen statistisk signifikant inkonsistens mellom direkte og indirekte evidens ved 12 uker.

For enkelte endepunkter relatert til uønskede hendelser er kredibilitetsintervallene vide, hvilket kan skyldes at det er relativt få rapporterte hendelser. Resultatene er i hovedsak sammenfallende ved 12 og 52 uker, bortsett fra at det er større odds for å rapportere uønskede hendelser uavhengig av årsak med vibegron 75 mg sammenlignet med mirabegron 50 mg. Det er ingen forskjell i odds for å rapportere alvorlige uønskede hendelser eller hendelser som leder til behandlingsavbrudd mellom vibegron 75 mg og mirabegron 50 mg ved 52 uker. Likeledes er det ingen statistisk forskjell i odds for å rapportere hodepine, urinveisinfeksjon, forstoppelse, hypertensjon eller munntørrhet mellom vibegron 75 mg og mirabegron 50 mg ved 52 uker. DMP anser derfor at relativ sikkerhet basert på analyserte endepunkter for uønskede hendelser er sammenlignbar mellom vibegron 75 mg og mirabegron 50 mg.

Oppsummert vurderer DMP at vibegron 75 mg har sammenlignbar relativ effekt og uønskede hendelser med mirabegron 25 mg og mirabegron 50 mg ved 12 og 52 uker basert på den indirekte sammenligningen.

3. Økonomisk analyse

Pierre Fabre har levert en indirekte sammenligning av Obgemsa og Betmiga som inngår i en kostnadsminimeringsanalyse. DMP har vurdert at Obgemsa har sammenlignbar effekt med Betmiga. Betmiga er tidligere vurdert som kostnadseffektiv til symptomatisk behandling av OAB-syndrom.

Pierre Fabre har i sin innsendelse antatt et konstant årlig pasientantall (61 926) for Betmiga og Obgemsa samlet de neste fem årene. Det er samtidig antatt en markedsandel for Obgemsa på 50 % i det femte budsjettåret.

FHI sin legemiddelstatistikk beskriver at det har vært en gjennomsnittlig årlig økning på ca. 5000 pasienter som mottok behandling med Betmiga i perioden 2021-2023. DMP har ikke gjort videre vurderinger om hva denne økningen skyldes, men mener at Pierre Fabre sine antagelser om pasienttall for de fem neste årene trolig er for lave. DMP vurderer antagelsene om markedsandel som plausible grunnet sammenlignbar effekt og sikkerhetsprofil, samt lik pris mellom preparatene.
Selv om pasienttallene viser at det har vært en jevn årlig økning av pasienter som mottar behandling med Betmiga, vurderer DMP likevel at innføring av Obgemsa på forhåndsgodkjent refusjon trolig ikke vil føre til en ytterligere økning i pasientantall enn det trendene allerede viser.

3.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Feil! Ugyldig selvreferanse for bokmerke. viser legemiddelkostnader per år (uten mva) for en pasient basert på dosering beskrevet i preparatomtalene av Obgemsa og Betmiga.
Legemiddelkostnader for et års behandling med Obgemsa er 3905 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Behandlingskostnadene for Obgemsa er like sammenlignet med behandlingskostnadene for behandling med komparator Betmiga (25 mg og 50 mg). DMP konkluderer med at forholdet mellom ressursbruken og nytten er lik for Betmiga og Obgemsa, da Obgemsa har sammenlignbar effekt med Betmiga, og legemiddelkostnadene er like. Behandling med Obgemsa oppfyller prioriteringskriterier på lik linje med Betmiga for den bruken som vurderes her.

På bakgrunn av like legemiddelkostnader og antagelser om at pasientgrunnlaget ikke vil påvirkes, vurderer DMP vurderer at innføring av Obgemsa på forhåndsgodkjent refusjon trolig ikke vil medføre ytterligere kostnader for Folketrygden enn de kostnadene Betmiga ville stått for alene.

Tabell 4. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Hyppighet	Legemiddel-kostnader pr. år (NOK)
Obgemsa (vibegron)	30 tabletter	75 mg vibegron	350,80	En tablett daglig	4210,-
	90 tabletter	75 mg vibegron	962,96	En tablett daglig	3905,-
Komparator					
Betmiga (mirabegron)	30 tabletter	25 mg	350,80	En tablett daglig	4210,-
	90 tabletter	25 mg	962,96	En tablett daglig	3905,-
	30 tabletter	50 mg	350,80	En tablett daglig	4210,-
	90 tabletter	50 mg	962,96	En tablett daglig	3905,-

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader og budsjettvirkninger
DMP legger til grunn maksimal AUP ekskludert mva for Obgemsa og Betmiga. Årlige legemiddelkostnader for begge preparatene er like. DMP vurderer at innføring av Obgemsa på forhåndsgodkjent refusjon ikke vil føre til en økning i pasientantall, og folketrygdens legemiddelbudsjett vil derfor ikke påvirkes.

3.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet. Overaktiv blære er en tilstand som antas å forringe livskvaliteten, kunne bli psykisk belastende og kunne føre til sosial isolasjon. Mange unnlater å søke lege fordi de føler forlegenhet, eller tror problemet ikke lar seg behandle (4).

DMP har ikke beregnet alvorlighet for overaktiv blære-syndrom i denne saken. DMP har tidligere vurdert at overaktiv blære-syndrom oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften, og andre preparater til overaktiv blære-syndrom er allerede oppført på refusjonslisten.

4. Konklusjon

DMP har i denne metodevurderingen vurdert hvorvidt effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for vibegron og mirabegron. Ettersom det ikke er funnet konsistente forskjeller i nytten av behandlingene, vil prioriteringskriteriene som ble vurdert å være oppfylt for mirabegron, også være oppfylt for vibegron så lenge prisen er lik eller lavere enn for mirabegron.

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet for pasienter med overaktiv blære-syndrom er oppfylt.

DMP har ikke utført nye budsjettberegninger, da det antas at en innføring av vibegron ikke vil påvirke pasientgrunnlaget. DMP antar at innføring av vibegron ikke vil føre til økte utgifter for folketrygden, forutsatt at prisen for vibegron er lik prisen for mirabegron.

Referanser

1. Gynekologi (NGF). Metodebøker for helsetjenesten [Internett]. [sitert 15. januar 2025]. Tilgjengelig på: https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=MGUaPMYb
2. ICS [Internett]. [sitert 15. januar 2025]. ICS Glossary. Tilgjengelig på: https://www.ics.org/glossary?q=overactive%20bladder%20syndrome
3. Legemiddelhåndboka [Internett]. [sitert 15. januar 2025]. Tilgjengelig på: https://www.legemiddelhandboka.no/
4. NHI.no [Internett]. 2006 [sitert 15. januar 2025]. Overaktiv blære. Tilgjengelig på: https://nhi.no/sykdommer/nyrerurinveier/andre-urinveissykdommer/overaktiv-blare
5. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S, Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol. november 2000;53(11):1150–7.
6. FHI Statistikk [Internett]. [sitert 29. januar 2025]. Tilgjengelig på: https://statistikk.fhi.no/lmr/OzlVKQhu0yQYt2sw7MUiDg
7. Legemiddelsøk [Internett]. [sitert 15. januar 2025]. Legemiddelsøk. Tilgjengelig på: https://www.legemiddelsok.no:443/
8. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. J Urol. august 2020;204(2):316–24.
9. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: Long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). J Urol. mai 2021;205(5):1421–9.
10. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol. april 2013;189(4):1388–95.
11. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, mfl. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. Urology. august 2013;82(2):313–20.
12. Kuo HC, Lee KS, Na Y, Sood R, Nakaji S, Kubota Y, mfl. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. Neurourol Urodyn. september 2015;34(7):685–92.
13. Moussa M, Chakra MA, Dabboucy B, Fares Y, Dellis A, Papatsoris A. The safety and effectiveness of mirabegron in Parkinson's disease patients with overactive bladder: a randomized controlled trial. Scand J Urol. februar 2022;56(1):66–72.
14. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, mfl. 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. februar 2013;63(2):283–95.
15. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, mfl. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). BJU Int. oktober 2017;120(4):562–75.
16. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, mfl. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol. februar 2013;63(2):296–305.
17. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, mfl. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int. juni 2014;113(6):951–60.

Appendiks 1: Litteratursøk

Innsendt
Pierre Fabre utarbeidet en SLR for å identifisere tilgjengelig klinisk dokumentasjon fra randomiserte kontrollerte studier (RCTer) om effektivitet og sikkerhet til farmakologiske behandlinger (antikolinergika and β3 adrenerge agonister) for OAB for å identifisere alle relevante studier i henhold til a priori spesifiserte inklusjonskriterier.

PICO for litteratursøket er gjengitt i tabellen under.

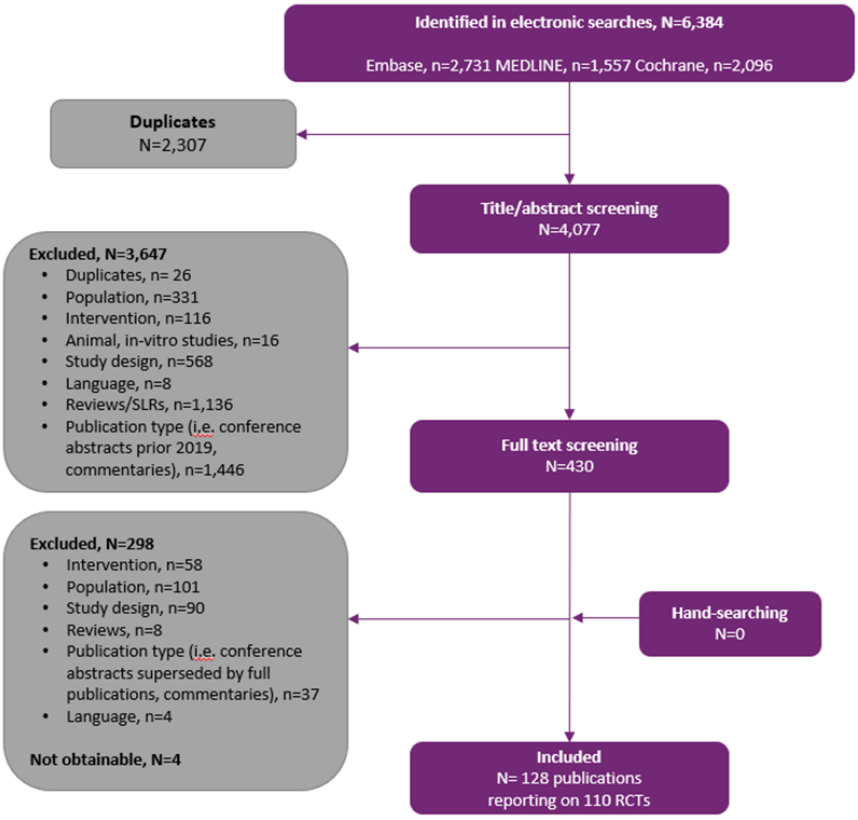
Tabell 1 PICO for innsendte SLR

Criteria	Include	Exclude
Population	Adults (≥18 years of age) with idiopathic or neurogenic OAB defined as: ≥8 micturitions/24 h on average and at least one of the following: • ≥1 episode of urgency (any grade)/24 h • ≥1 episode or urge urinary incontinence/24 h	Patients with any other disorder or disease. Pediatric population (<18 years of age). Patients with OAB with a known cause other than specified in the inclusion criteria. Patients with OAB and benign prostate hyperplasia. Mixed populations where outcomes are not reported for the sub-group of patients with OAB. Animal/in vitro studies.
Intervention/ Comparators	**Anticholinergics/Antimuscarinic drugs:** • Darifenacin • Fesoterodine • Imidafenacin* • Oxybutynin • Propiverine • Solifenacin • Tolterodine • Trospium • Flavoxate **β-3 Adrenergic agonist drugs:** • Mirabegron • Vibegron Notes: All modes of administration of the above drugs that can be administered in the ambulatory setting were included (e.g. oral, nonoral, immediate-release and extended-release preparations). Head-to-head comparison RCTs of any of the drugs listed above as monotherapy were included.	Studies comparing treatments other than the included therapies specified. RCTs comparing any of the drugs listed in the eligibility criteria in combination with another therapy. RCTs comparing any of the drugs listed in the eligibility criteria with a non-pharmacological intervention. RCTs comparing imidafenacin with placebo.

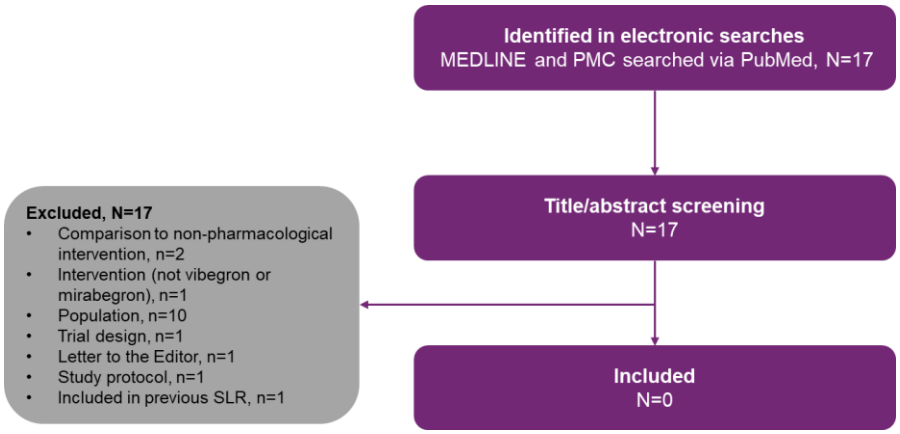
	RCTs comparing any of the drugs listed above as monotherapy with placebo or other pharmacological treatments or alternative medicine were included. RCTs comparing different dosages of the same drug were included. *RCTs comparing imidafenacin with any of the drugs listed above only. RCTs with a minimum treatment duration of 8 weeks.	
Outcomes	Clinical efficacy and safety outcomes including but not limited to: **Efficacy:** • Frequency of micturition • Urgency urinary incontinence episodes • Urgency episodes • Urinary incontinence episodes • Volume voided per micturition • Nocturia All effect measures were captured **Safety:** • All-grade AEs • Grade 3/4 AEs • Serious AEs • Treatment related AEs • Discontinuation due to AE and SAEs • Dry mouth • High blood pressure • Headache • Urinary tract infection • Constipation • Treatment Compliance/adherence/persistence **HRQoL:** • PROs and symptom measures, HRQoL, patient preference • QoL instruments as reported in the studies • Disease-specific or generic non-preference based QoL and PRO measures	Outcomes not of interest.
Study design/ setting	Randomized controlled trials (RCTs) (phase II-IV)	SLRs and MAs RCTs with a treatment duration <8 weeks Non-randomised clinical trials Post-hoc or sub-group analysis Phase I clinical trials

		Non-interventional studies Epidemiological/ observational/ registry studies Narrative reviews Editorials, letters, notes, commentaries
Language of publication	English language publications	Non-English language publications
Date of publication	Full publications: from database inception to start date of search Conference abstracts: 1st January 2019 to April 2023	Conference abstracts prior to 2019
Countries	No restriction	-

Nedenfor er PRISMA flytdiagram for søket i mars 2023 og for det oppdaterte søket i oktober 2024. Det ble inkludert 128 studier i det første søket, men ingen nye ble funnet i det oppdaterte søket.



Figur 1. PRISMA flytdiagram fra det opprinnelige søket i mars 2023



Figur 2. PRISMA flytdiagram fra det oppdaterte søket i oktober 2024

Pierre Fabre har levert søkestrategiene nedenfor som de brukte i litteratursøket 22. mars 2023. De gjorde også et oppdatert pragmatisk søk den 29. oktober 2024, hvor det ble søkt i MEDLINE og PMC via PubMed. Søket inkluderte termene "(vibegron) OR (mirabegron)" og de anvendte følgende filtre:

- Filtering by article type: Randomized Controlled Trial
- Filtering by publication date: 2023/3/1 to 2024/10/29

Det er ikke oppgitt om Pierre Fabre brukte to uavhengige reviewere til å screene titler og abstract eller fulltekster, men de gjorde dette i vurderingen av risiko for systematiske skjevheter (RoB). For RoB-vurderingene brukte de en syvpunkts sjekkliste fra seksjon 2.5 fra NICE sin single technology appraisal (STA) user guide.

Database(s): **Embase** 1980 to 2023 Week 11
Search run on 22/03/2023

#	Searches	Results
1	overactive bladder/	19254
2	urinary urgency/	8145
3	urge incontinence/	7895
4	urinary frequency/	9401
5	micturition disorder/ or urinary dysfunction/ or lower urinary tract symptom/ or nocturia/	38471
6	urine incontinence/	53703
7	5 or 6	87297
8	(overactive or overactivity or urgency or urge).ti,ab.	69885
9	7 and 8	13607
10	((bladder or detrusor) adj3 (overactivity or overactive)).ti,ab,kw.	18351
11	((urge or urgency) adj3 (incontinence or urinary)).ti,ab,kw.	12448
12	lower urinary tract symptom$1.ti,ab,kw.	17310
13	(urinary adj3 incontinence).ti,ab,kw.	46990
14	nocturia.ti,ab,kw.	7210
15	12 or 13 or 14	66429
16	8 and 15	15342
17	1 or 2 or 3 or 4 or 9 or 10 or 11 or 16	43198
18	cholinergic receptor blocking agent/	28206
19	muscarinic receptor blocking agent/	10807
20	(anticholinergic$1 or antimuscarinic$1).ti,ab.	21557
21	((cholinergic or muscarinic) adj2 (antagonist$1 or blocker$1)).ti,ab.	9306
22	solifenacin plus mirabegron/	21

#	Searches	Results
23	(darifenacin or emselex or enablex).mp.	1626
24	(fesoterodine or toviaz or zecatrin).mp.	1144
25	(imidafenacin or krp197 or krp 197 or ono 8025 or ono8025).mp.	271
26	(ox#but#nin or oxybutyn or oxytrol or oxyban or cystrin or mm801 or mm 801 or dr3001 or dr 3001 or fp1097 or fp 1097).mp.	6659
27	(propiverin$1 or propinorm or detrunorm or mictonorm or bup 4 or bup4).mp.	1809
28	(solifenacin or vesicare or vesiker or ym 53705 or ym53705 or ym 905 or ym905 or ym 67905 or ym67905 or hip 1503 or hip1503).mp.	2907
29	(tolterodine or toldelo or detrol or detrusitol or kabi 2234 or kabi2234 or unidet).mp.	4292
30	(trospium or alks27 or alks 27 or regurin or sanctura or spasmolyt).mp.	1785
31	(flavoxate or ak 123 or ak123 or bladuril or dw61 or dw 61 or flavate or nsc 114649 or nsc114649 or spasdic).mp.	781
32	beta 3 adrenergic receptor stimulating agent/	1317
33	beta 3 adrenergic receptor agonist$1.ti,ab.	47
34	(mirabegron or betanis or betmiga or sc211912 or sc 211912 or ym 178 or ym178).mp.	2131
35	(vibegron or gemtesa or beova or krp 114v or krp114v or mk 4618 or mk4618 or rvt901 or rvt 901).mp.	172
36	or/18-35	62580
37	clinical trial/	1059781
38	randomized controlled trial/	770238
39	randomization/	98191
40	crossover procedure/	74406
41	double-blind procedure/	205180
42	single-blind procedure/	50990
43	placebo/	386108
44	random$.ti,ab.	1924796
45	rct.ti,ab.	52488
46	factorial$.ti,ab.	46089
47	(crossover$ or cross-over$).ti,ab.	122293
48	placebo$.ti,ab.	358305
49	(double$ adj blind$).ti,ab.	235925
50	(singl$ adj blind$).ti,ab.	31013
51	assign$.ti,ab.	478814
52	allocat$.ti,ab.	196601
53	or/37-52	3312412
54	17 and 36 and 53	3603
55	animal/ not (animal/ and human/)	1072402
56	54 not 55	3602
57	limit 56 to english language	3459
58	limit 57 to conference abstract	855
59	limit 58 to yr="2019 -Current"	127
60	57 not 58	2604
61	59 or 60	2731

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily** 1946 to March 21, 2023
Search run on 22/03/2023

#	Searches	Results
1	Urinary Bladder, Overactive/	5804
2	urinary incontinence, stress/ or urinary incontinence, urge/	13356
3	urination disorders/ or urinary incontinence/	34569

4	lower urinary tract symptoms/ or nocturia/	5059
5	3 or 4	39156
6	(overactive or overactivity or urgency or urge).ti,ab.	44351
7	6 and 5	5582
8	((bladder or detrusor) adj3 (overactivity or overactive)).ti,ab,kw.	9961
9	((urge or urgency) adj3 (incontinence or urinary)).ti,ab,kw.	6502
10	lower urinary tract symptom$1.ti,ab,kw.	10411
11	(urinary adj3 incontinence).ti,ab,kw.	29150
12	nocturia.ti,ab,kw.	3989
13	or/10-12	40888
14	6 and 13	7870
15	1 or 2 or 7 or 8 or 9 or 14	27516
16	exp Cholinergic Antagonists/	86415
17	(anticholinergic$1 or antimuscarinic$1).ti,ab.	15707
18	((cholinergic or muscarinic) adj2 (antagonist$1 or blocker$1)).ti,ab.	7460
19	(darifenacin or emselex or enablex).mp.	377
20	(fesoterodine or toviaz or zecatrin).mp.	315
21	(imidafenacin or krp197 or krp 197 or ono 8025 or ono8025).mp.	104
22	(ox#but#nin or oxybutyn or oxytrol or oxyban or cystrin or mm801 or mm 801 or dr3001 or dr 3001 or fp1097 or fp 1097).mp.	1743
23	(propiverin$1 or propinorm or detrunorm or mictonorm or bup 4 or bup4).mp.	375
24	(solifenacin or vesicare or vesiker or ym 53705 or ym53705 or ym 905 or ym905 or ym 67905 or ym67905 or hip 1503 or hip1503).mp.	859
25	(tolterodine or toldelo or detrol or detrusitol or kabi 2234 or kabi2234 or unidet).mp.	1141
26	(trospium or alks27 or alks 27 or regurin or sanctura or spasmolyt).mp.	362
27	(flavoxate or ak 123 or ak123 or bladuril or dw61 or dw 61 or flavate or nsc 114649 or nsc114649 or spasdic).mp.	197
28	Adrenergic Agonists/	1910
29	beta 3 adrenergic receptor agonist$1.ti,ab.	74
30	(mirabegron or betanis or betmiga or sc211912 or sc 211912 or ym 178 or ym178).mp.	818
31	(vibegron or gemtesa or beova or krp 114v or krp114v or mk 4618 or mk4618 or rvt901 or rvt 901).mp.	78
32	or/16-31	101218
33	Randomized Controlled Trials as Topic/	161078
34	controlled clinical trial.pt.	95223
35	randomized controlled trial/	589274
36	Random Allocation/	106911
37	Double-Blind Method/	174672
38	Single-Blind Method/	32582
39	clinical trial/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or multicenter study/	836962
40	(clin$ adj25 trial$).ti,ab,kw.	591045
41	((singl$ or doubl$ or tripl$ or trebl$) adj25 (blind$ or mask$ or dummy$)).ti,ab,kw.	205440
42	PLACEBOS/	35926
43	placebo$.ti,ab,kw.	245357
44	random$.ti,ab,kw.	1403991
45	or/33-44	2526123
46	15 and 32 and 45	1668
47	animals/ not (animals/ and humans/)	5071471
48	46 not 47	1658
49	limit 48 to english language	1557

Database(s): **EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials** February 2023

Search run on 22/03/2023

#	Searches	Results
1	Urinary Bladder, Overactive/	1006
2	urinary incontinence, stress/ or urinary incontinence, urge/	1483
3	urination disorders/ or urinary incontinence/	2378
4	lower urinary tract symptoms/ or nocturia/	645
5	3 or 4	2977
6	(overactive or overactivity or urgency or urge).ti,ab.	7583
7	6 and 5	785
8	((bladder or detrusor) adj3 (overactivity or overactive)).ti,ab,kw.	3310
9	((urge or urgency) adj3 (incontinence or urinary)).ti,ab,kw.	2253
10	lower urinary tract symptom$1.ti,ab,kw.	2489
11	(urinary adj3 incontinence).ti,ab,kw.	6140
12	nocturia.ti,ab,kw.	1241
13	or/10-12	9092
14	6 and 13	2434
15	1 or 2 or 7 or 8 or 9 or 14	5998
16	cholinergic antagonists/	454
17	(anticholinergic$1 or antimuscarinic$1).ti,ab.	3772
18	((cholinergic or muscarinic) adj2 (antagonist$1 or blocker$1)).ti,ab.	1048
19	(darifenacin or emselex or enablex).mp.	105
20	(fesoterodine or toviaz or zecatrin).mp.	236
21	(imidafenacin or krp197 or krp 197 or ono 8025 or ono8025).mp.	78
22	(ox#but#nin or oxybutyn or oxytrol or oxyban or cystrin or mm801 or mm 801 or dr3001 or dr 3001 or fp1097 or fp 1097).mp.	650
23	(propiverin$1 or propinorm or detrunorm or mictonorm or bup 4 or bup4).mp.	169
24	(solifenacin or vesicare or vesiker or ym 53705 or ym53705 or ym 905 or ym905 or ym 67905 or ym67905 or hip 1503 or hip1503).mp.	642
25	(tolterodine or toldelo or detrol or detrusitol or kabi 2234 or kabi2234 or unidet).mp.	783
26	(trospium or alks27 or alks 27 or regurin or sanctura or spasmolyt).mp.	196
27	(flavoxate or ak 123 or ak123 or bladuril or dw61 or dw 61 or flavate or nsc 114649 or nsc114649 or spasdic).mp.	50
28	Adrenergic Agonists/	135
29	beta 3 adrenergic receptor agonist$1.ti,ab.	9
30	(mirabegron or betanis or betmiga or sc211912 or sc 211912 or ym 178 or ym178).mp.	500
31	(vibegron or gemtesa or beova or krp 114v or krp114v or mk 4618 or mk4618 or rvt901 or rvt 901).mp.	69
32	or/16-31	6972
33	15 and 32	2150
34	limit 33 to english language	2096

Database(s): **EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews** 2005 to March 22, 2023
Search Strategy:
Search run on 22/03/2023

#	Searches	Results
1	((bladder or detrusor) adj3 (overactivity or overactive)).ti,ab,kw.	16
2	((urge or urgency) adj3 (incontinence or urinary)).ti,ab,kw.	23
3	lower urinary tract symptom$1.ti,ab,kw.	26
4	(urinary adj3 incontinence).ti,ab,kw.	106
5	nocturia.ti,ab,kw.	16
6	or/3-5	136
7	(overactive or overactivity or urgency or urge).ti,ab.	54
8	6 and 7	29

9	1 or 2 or 8	33

DMPs vurdering
Søket vurderes å være reproduserbart. Det er oppdatert, og relevante studier ser ut til å være inkludert. Populasjonen det er søkt etter samsvarer med populasjonen i denne metodevurderingen og med norsk klinisk praksis.

DMP vurderer imidlertid at PICO er mer omfattende enn det som hadde vært nødvendig for vår metodevurdering. Pierre Fabre inkluderte alle relevante legemidler, inkludert vibegron, mirabegron og antikolinergika som i dag har refusjon for OAB. Søket har ikke vært vurdert av en bibliotekar hos DMP, og derfor kan vi ha gått glipp av svakheter i søkestrengene som er brukt. Det står ikke eksplisitt at det ble brukt to uavhengige reviewere til å screene, men det er sannsynlig at firma gjorde det siden dette ble gjort for vurdering av RoB.

Appendiks 2: Evidenssyntese

Statistisk modell
Studienivåresultater ble inkludert i en Bayesiansk nettverksmetaanalyse med Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulering. Kontinuerlige endepunkter ble uttrykt som gjennomsnittlig endring fra baseline med korresponderende standardfeil (SE) for hver studiearm separat eller gjennomsnittlig forskjell mellom studiearmer. Binære endepunkter ble uttrykt som oddsratio (OR) med tilhørende SE. Alle data presenteres med tilhørende 95% kredibilitetsintervaller (95% Crl). Resultatene anses som statistisk signifikante hvis 95% Crl ikke inkluderer 0 for gjennomsnittlige forskjeller eller 1 for OR.

Inkonsistens
For å vurdere inkonsistens, ble den samlede heterogeniteten i nettverket (Qtotal) dekomponert i to komponenter: Qw og QB. QW refererer til heterogeniteten i studieresultater innenfor samme design (behandlingsarm), mens QB viser til inkonsistens i behandlingsresultater mellom ulike design. Det globale inkonsistensestimatet (QB) ble beregnet basert på en full «design-by-treatment» interaksjon random effects modell hvor metoden «method of moments» ble brukt.

I de fleste tilfellene ble det ikke funnet signifikant inkonsistens. I noen av tilfellene ble det rapportert signifikant inkonsistens og at dette må ses på som en begrensning. Men det ble ikke vurdert mulige årsaker til inkonsistensen. For utfallene målt etter 52 uker, var det ikke mulig å beregne inkonsistens fordi det bare var én studie per sammenlikning.

Konvergens
Fixed effektmodeller: Etter 25 000 iterasjoner som burn-in, ble et sample på minst 25 000 iterasjoner anvendt.

Random effektmodeller: Etter 50 000 iterasjoner som burn-in, ble et sample på minst 25 000 iterasjoner anvendt.

Modelltilpasning
Statistisk tilpasning (fit) for random effektmodeller og fixed effektmodeller ble vurdert basert på deviance information criterion (DIC).

Sammenlignbarhet av studiedesign
Se avsnitt 2.3.1 og tabell 1 i Appendiks 3.

Sammenlignbarhet av pasientkarakteristika
Se avsnitt 2.3.2 og tabell 2 i Appendiks 3.

DMPs vurdering
Analysemetoden er beskrevet på en transparent måte og følger kjent metodelitteratur.
For at omregning av rapporterte resultater skal kunne vurderes som valide, er det nødvendig med beskrivelse av publiserte resultater og omregnede resultater slik at dette kan etterprøves.

DMP vurderer at relevante studier for intervensjon og komparator har blitt identifisert og inkludert i nettverksmetaanalysen. Vurdering av studiedesign, inklusjons- og eksklusjonskriterier samt baseline pasientkarakteristika mellom studiene støtter antagelsen om *exchangeability* og sammenlignbarhet, se oversiktstabeller (Tabell 1 og 2 i Appendiks 3).

DMPs konklusjon
DMP vurderer derfor at evidenssyntesens antagelser er tilstrekkelig belyst, og at nettverksmetaanalysen kan være utgangspunkt som kilde til relativ effekt mellom vibegron og mirabegron.

Appendiks 3: Sammenligning av inkluderte studier og pasientkarakteristika

Tabell 1 Inkluderte studier (kilde Pierre Fabre)

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
ARIES Nitti 2013 (10)	Phase 3; Double blinded, Multicentre, no crossover, 3 Arms (mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg, and placebo). Duration of run-in period 2 weeks and 12-weeks treatment duration.	N/A	Male and female patients 18 years old or older were screened for enrollment in the study if they had OAB symptoms for 3 or more months. At baseline, patients must have experienced an average of 8 or more micturitions per 24 hours and 3 or more urgency episodes (grade 3—severe urgency or grade 4—urge incontinence) with or without incontinence during a 3-day period, and must have continued to meet all screening eligibility criteria.	Patients were excluded from study if they had clinically relevant stress incontinence or mixed stress/urgency incontinence with stress as the predominant factor; an indwelling catheter; evidence of a symptomatic urinary tract infection, chronic inflammation, bladder stones, previous pelvic radiation therapy, or previous or current malignant disease of the pelvic organs; severe hypertension (sitting average SBP 180 mm Hg or greater and/or average DBP 110 mm Hg or greater); or use of OAB medications which could not be stopped safely at screening.	Urgency incontinence: NR (extracted as wet)	Number of incontinence episodes per 24 hours. Number of micturitions per 24 hours.	Change from baseline to final visit in mean volume voided per micturition. Changes from baseline to week 4 in mean numbers of incontinence episodes per 24 hours and micturitions per 24 hours. Effect of treatment on urgency symptoms (mean levels of urgency, number of urgency incontinence episodes per 24 hours. Number of grade 3/4 urgency episodes per 24 hours) Quality of lifemeasures (OAB-q, TS-VAS and PPBC).
CAPRICORN Herschorn 2013 (11)	Phase 3; Double blinded multicentre, no crossover, 3 Arms (mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, and placebo). Duration of Run-in period is 2 weeks and 12 weeks treatment duration.	N/A	Patients 18 years with OAB symptoms for 3 months were enrolled in a 2-week, single-blind, placebo run-in. Over a 3-day micturition diary period, patients with an average 8 micturitions per 24 hours and 3 urgency episodes (grade 3 or 4 on the 5-point Patient Perception of Intensity of Urgency Scale [0 = no urgency, 1	Key OAB-related exclusion criteria included average total daily urine volume >3000 mL during the diary period and significant stress incontinence or mixed stress or urge incontinence, where stress was the predominant factor.	Urgency incontinence: NR (extracted as wet) - Mixed incontinence: Mixed stress or Urgency	Number of incontinence episodes per 24 hours. Number of micturitions per 24 hours.	Mean volume voided per micturition Mean number of incontinence episodes Micturitions per 24 hours Mean level of urgency Number of urgency incontinence episodes Urgency (grade 3 or 4) episodes per 24 hours.

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
			= mild urgency, 2 = moderate urgency, 3 = severe urgency, 4 = urge incontinence]), with or without incontinence.		Incontinence		OAB-q Patient Perception of Bladder Condition TS-VAS
EMPOWUR Staskin 2020 (8)	Phase 3; Double blinded multicentre, no crossover, 3 arms (vibegron 75 mg, Tolterodine ER 4 mg, placebo). Duration of Run-in period 2 weeks and 12 weeks treatment duration.	N/A	Patients were 18 years old or older with a history of OAB, diagnosed by a physician 3 or more months before screening. All patients also met diary based criteria for either wet or dry OAB (ie urinary urgency with or without urge incontinence). Up to 15% of patients could be male, and 25% or less could have dry OAB. For wet OAB (ie urinary incontinence at baseline) each 7-day diary was required to show averages of 8.0 or more micturitions and 1.0 or more urge urinary incontinence episodes per day. For dry OAB, diaries were required to average 8.0 or more micturitions, 3.0 or more urgency episodes and less than 1.0 UUI episodes per day.	Patients who had a urine volume output of greater than 3,000 ml.	Wet OAB defined as an average of 8.0 or more micturitions and 1.0 or more UUI episodes per day, based on voiding diaries submitted at the beginning of run-in and the beginning of study drug treatment in FAS for incontinence population.	Number of micturitions per 24 hrs Number of UUI episodes per 24 hrs	Number of urgency episodes per 24 hrs Average volume voided per micturition Proportion of wet OAB cases with with 75% or greater reduction in the average daily number of UUI episodes.
EMPOWUR (Extension) Staskin 2022 (9)	Phase 3; Double blinded, study setting (NR), no crossover, 2 arms (vibegron 75 mg, Tolterodine ER 4 mg). Period of run-in period (NR) and 40-weeks treatment duration.	Randomization was carried out by a central Web-	The key inclusion criterion for the EMPOWUR extension was having completed the EMPOWUR study. Eligible participants were also required to have demonstrated ≥80% compliance with self-administration of study	Key exclusion criteria were inability to complete EMPOWUR for any reason; change in history or current evidence of any clinically significant condition that could confound study results, interfere with the ability to comply with study procedures or make study participation not in the patient's best interest (eg any change in	NR	Safety. The primary outcome was safety, based on the incidence of treatment-emergent adverse events.	Daily number of micturitions CFB UUI episodes CFB Urgency episodes CFB Urinary incontinence episodes CFB

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
		based interactive response system and stratified by baseline OAB type (wet vs dry) and gender.	treatment in EMPOWUR and to have completed ≥4 diary days for EMPOWUR week 12	gastrointestinal, renal, hepatic, cardiovascular, lymphatic or psychiatric disorder during EMPOWUR); uncontrolled hyperglycemia (fasting blood glucose >150 mg/dl and/or nonfasting blood glucose >200 mg/dl); uncontrolled hypertension (SBP ≥180 mmHg and/or DBP ≥100 mmHg); resting heart rate >100 beats per minute; and signs or symptoms of uncontrolled hypertension regardless of blood pressure measurement.			
Kuo 2015 Kuo 2015 **(12)**	Phase 3; Double blinded multicentre, no crossover, 3 arms (mirabegron 50 mg, tolterodine ER 4 mg, and placebo). Duration of Run-in period 2 weeks and 12 treatment duration.	Randomization was accomplished using a computer-generated randomization scheme (Cenduit GmbH, Allschwil, Switzerland) with stratific	(1) symptoms of OAB for at least 12 weeks before initiation of the run-in period; (2) an average of >=8 micturitions/24 hr; and (3) an average of >=1 episode of urgency or urgency incontinence/24 hr, during a 3-day micturition diary period.	Key exclusion criteria were: (1) stress urinary incontinence as a predominant symptom at screening; (2) urinary tract infection, urinary stone, interstitial cystitis, or a history of recurrent urinary tract infection; (3) confirmed postvoid residual (PVR) volume of 100 ml or a clinically significant lower urinary tract obstructive disease; (4) an average total daily urine volume >3000 ml (as recorded in a 3-day voiding diary period); (5) uncontrolled hypertension (sitting systolic blood pressure 180 mmHg or diastolic blood pressure 110 mmHg); (6) pulse rate 110 beats per minute (bpm) or <50 bpm; and (7) subject has indwelling catheter or practices intermittent self-catheterization.	NR	Mean number of micturitions/24 hr, CFB	Mean number of urgency episodes/24 h Urinary incontinence episodes/24 h Urgency incontinence episodes/24 h Nocturia episodes/24 h Mean volume voided/micturition/24 h King's Health Questionnaire (KHQ)

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
		ation by site.					
Moussa 2021 Moussa 2021 (13)	Phase 3; Double-blind, single centre, no crossover, 2 treatment arms (mirabegron 50 mg, and placebo). 1-week screening period, 12-weeks treatment duration.	N/A	Patients with a clinical diagnosis of PD according to UK Brain Bank Criteria. The diagnostic criteria were tested by a movement disorders specialist in the 12 months before receiving mirabegron therapy. Patients should be aged between 40 and 70 years, have a stable dose of anti-Parkinsonian drugs 8 weeks before study entry and be stage 1–3 on modified Hoehn and Yahr scale. Patients received mirabegron 50 mg once daily, had post-void residue less than 100 ml on an ultrasound of the bladder performed before study entry and were taking only levodopa or dopamine agonist at stable doses before entering the study. In this study, all participants had an urgency score of >=2 and a total score of >=3 on the OAB symptom score (OABSS). If patients were taking previously anticholinergic drugs for OAB, they were allowed to enter the study after a washout period of 4 weeks.	Exclusion criteria were patients with secondary Parkinsonism syndromes, patients with polyuria with a daily urine volume > 3,000 mL, patients operated on previously by deep brain stimulation, patients taking anticholinergic medications for OAB symptoms, those with a history of benign prostatic hypertrophy (based on documented clinical evaluation by a urologist noted in patient's medical records), patients with stress urinary incontinence, history of severe uncontrolled hypertension (defined as systolic blood pressure(SBP) >=180 mm Hg and/or diastolic blood pressure(DBP) >=110 mm Hg) and any patients with cognitive impairment during neurologic assessment. More exclusion criteria included: current treatment with digoxin, ketoconazole, patients with a history of QT interval prolongation or taking drugs that prolong the QT interval, patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min) or moderate-tosevere hepatic impairment (Child-Pugh B&C).	NR	OABSS OAB-q SF	'Micturitions/ 24 hours Urgency episodes/24 hours Urgency incontinence episodes/24 hours Nocturia episodes/night Volume voided per micturition (ml)

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
SCORPIO Khullar 2013 (14)	Phase 3; Double-blind, multicentre, no crossover, 4 treatment arms (mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg, tolterodine ER 4 mg, and placebo). Duration of run-in period 2 weeks and 12-weeks treatment duration.	N/A	Men and women ≥18 yr of age with symptoms of OAB for ≥3 mo. Patients must had an average micturition frequency of eight or more times per 24-h period and at least three episodes of urgency, with or without incontinence, during a 3-d micturition diary period.	Stress incontinence or stress predominant mixed incontinence at screening, or an average total daily urine volume >3000 ml as recorded in a 3-d micturition diary period.	Urgency incontinence = urge incontinence only - Mixed = mixed stress/urge incontinence with urge as a predominant factor - Other= frequency = frequency/ urgency.	Number of incontinence episodes per 24 hrs Number of micturitions per 24 hrs	Average volume voided per micturition Number of incontinence episodes per 24 hrs to week 4 Number of micturitions per 24 hrs to week 4 Percentage of responders Percentage of responders with no incontinence episodes
SYNERGY Herschorn 2017 (15)	Phase 3; Double-blind, multicentre, no crossover, 6 treatment arms (solifenacin 5 mg + mirabegron 25 mg, solifenacin 5 mg + mirabegron 50 mg, mirabegron 25 mg, mirabegron 50 mg, solifenacin 5 mg, and placebo). Duration of run-in period 4 weeks and 12-weeks treatment duration.	Randomization was stratified by sex, age group, geographic region, and previous OAB treatment (yes/no defined as having received any	Patients aged ≥18 years who had had symptoms of wet OAB (urgency, urinary frequency and UI) for ≥3 months were eligible for screening. In patients with mixed stress UI/UUI, UUI had to be the predominant factor as evidenced by diary data and determined by the investigator. Those who recorded on average ≥8 micturitions/24 h, ≥1 urgency episode/24 h (grade 3 or 4 on the Patient Perception of Intensity of Urgency Scale [PPIUS]/24 h [17]), and ≥3 UI episodes over the 7-day micturition diary were eligible for randomisation to doubleblind treatment in a 2:2:1:1:1:1 ratio.	At screening: Clinically significant bladder flow obstruction at risk of urinary retention PVR volume >150 mL Significant stress incontinence or mixed stress/urgency incontinence where stress was the predominant factor, as determined by the investigator Neurological cause for detrusor overactivity Indwelling catheter/practicing intermittent self-catheterization Chronic inflammation, e.g., bladder pain syndrome/interstitial cystitis Intravesical treatment in the past 12 months, e.g., with botulinum toxin Uncontrolled narrow angle glaucoma, urinary or gastric retention, severe ulcerative colitis or Crohn's disease, toxic megacolon, myasthenia gravis or any contraindications to anticholinergics Clinically significant cardiovascular or cerebrovascular disease Average QTcF interval >450 msec for males or >470 msec for females based on the triplicate ECGs completed at screening, or at risk of QT	Mixed stress UI/UUI with urgency predominant	UI episodes/24 h, CFB Micturitions/24 h, CFB	Volume voided/micturition, CFB Number of UI episodes/ 24 h Micturitions/24 h Urgency episodes/24 h Nocturia episodes/24 Percentage of patients (responders) achieving zero UI episodes/24 h Micturition frequency normalization UUI episodes in the 7-day diary Nocturia episodes in the 7-day diary

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
		pharmacological OAB treatment at any time in the past)		prolongation Clinically significant abnormal 12-lead ECG Severe hypertension (sitting average systolic blood pressure ≥180 mmHg and/or average diastolic blood pressure ≥110 mmHg) Moderate-to-severe hepatic impairment (Child-Pugh class B or C) Severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m2) Current or previous malignant disease of the pelvis. Patients with a history of (non-pelvic) cancer were considered eligible if the patient had undergone therapy and the patient had been considered disease free for at least 5 years. Patients with completely excised basal cell or squamous cell carcinoma of the skin and completely excised cervical cancer in situ were also considered eligible Receiving current non-drug treatment for OAB including electrostimulation therapy (with the exception of a bladder training program or pelvic floor exercises which started >30 days before screening) Using medications intended to treat OAB or other prohibited medications Known or suspected hypersensitivity to solifenacin, mirabegron or any of their excipients Investigational therapy within 28 days or 5 half-lives, whichever was longer, before screening Current/history of alcohol and/or drug abuse Any condition which, in the investigator's opinion, makes the subject unsuitable for study participation Employee of Astellas Group or third parties associated with the study or the clinical study site team At randomization: Subject fulfills any exclusion criteria of Visit 1 Evidence of a UTI (urine culture containing >100,000 cfu/mL) as assessed in the screening visit samples. The patient could be rescreened after successful treatment of the UTI (confirmed			

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
				by a dipstick negative for nitrite) Average total daily urine volume >3000 mL as recorded in the micturition diary Serum creatinine >150 µmol/L, AST and/or ALT >2 x ULN, or GGT >3 x ULN, or total bilirubin >2 ULN as assessed in screening visit samples			
TAURUS Chapple 2013 (16)	Phase 3; Double-blind, multicentre, no crossover, 3 treatment arms (mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg, and tolterodine ER 4 mg). Duration of run-in period 2 weeks and 12-months treatment duration.	N/A	Screening -Symptoms of OAB (urinary frequency and urgency with/without incontinence) for 3 mo. Baseline -Symptoms of OAB (urinary frequency and urgency with/without incontinence) for 3 mo. -Frequency of micturition on average eight or more times per 24 h during the 3-d micturition diary period. -Three or more episodes of urgency (grade 3 or 4) with/without incontinence during the 3-d micturition diary period.	Screening -Breastfeeding; pregnant; intending to become pregnant during the study; or of childbearing potential, sexually active, and not practicing a highly reliable method of birth control. A pregnancy test (b-human chorionic gonadotropin in serum) at screening visit had to be negative in women of childbearing potential. -Clinically significant bladder outflow obstruction at risk of urinary retention. -Significant stress incontinence or mixed stress/urge incontinence where stress was the predominant factor. -An indwelling catheter or practiced intermittent self-catheterization. -Diabetic neuropathy. -Evidence of a symptomatic UTI, chronic inflammation such as interstitial cystitis, bladder stones, previous pelvic radiation therapy, or previous or current malignant disease of the pelvic organs. -Uncontrolled narrow-angle glaucoma, urinary or gastric retention, severe colitis ulcerosa, toxic megacolon, myasthenia gravis, or any other medical condition that contraindicated the use of anticholinergics. -Current nondrug treatment including electrostimulation therapy (a bladder training program or pelvic floor exercises that started >30 d prior to study entry was allowed to be continued). -Use of medications intended to treat OAB Known/suspected hypersensitivity to tolterodine, other anticholinergics, mirabegron, other b-AR agonists, or any of the other inactive	For SAF subgroup: -Urge incontinence: NR (extracted as wet) -Mixed incontinence: Mixed stress/Urgency incontinence	Safety and tolerability	Efficacy Safety

Studie	Studiedesign	Stratifisering	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Definisjon OAB-syndrom	*Definisjon primærendepunkt*	*Definisjon sekundærendepunkt 1*
				ingredients. -Any clinically significant condition that made the patient unsuitable for the study. -Treatment with any investigational drug within 30 d (90 d in the United Kingdom for all clinical studies except NCT00689104) prior to visit 1/screening. -Severe hypertension (defined as a sitting average SBP 180 mm Hg and/or average DBP 110 mm Hg). Baseline -Average total daily urine volume >3000 ml as recorded in the 3-d micturition diary. -Serum creatinine >150 mmol/l, or AST or ALT more than two-fold the ULN range or GGT more than three-fold the ULN, as assessed in screening samples and considered clinically significant in laboratory values. -Severe hypertension (defined as a sitting average SBP 180 mm Hg and/or average DBP 110 mm Hg). -An abnormal ECG, which made the patient unsuitable for the study.			
Yamaguchi 2014 Yamaguchi 2014 (17)	Phase 3; Double-blind, multicentre, no crossover, 3 treatment arms (mirabegron 50 mg, tolterodine 4 mg, and placebo). Duration of run-in period 2 weeks and 12-weeks treatment duration.	N/A	Men or women aged ≥20 years, with OAB symptoms for ≥24 weeks, entered an initial 2-week, single-blind, placebo run-in period.. At formal enrolment, patients who completed the run-in period and had on average ≥8 micturitions/24 h and ≥1 urgency episode/24 h and/or ≥1 urgency incontinence episode/24 h, confirmed using 3-day micturition diaries, were randomised to receive oral once-daily placebo, mirabegron 50 mg, or tolterodine tartrate 4 mg for 12 weeks.	Key OAB-related exclusion criteria included a diagnosis of genuine stress incontinence, an average total daily urine volume >3000 mL during the 3-day pre-treatment micturition diary period, and a post-void residual urine volume of at least 100 mL when measured before treatment.	Absence: extracted as dry - Urgency incontinence: extracted as wet - Mixed incontinence: NR	Number of micturitions/24 h CFB	Urgency episodes/24 h CFB Urinary incontinence episodes/24 h CFB 'Nocturia episodes CFB Volume voided/micturition CFB QoL domain scores on the KHQ CFB

Abbreviations: N/A, not available; NR, not reported.

Tabell 2 Pasientkarakteristikker ved studiestart (kilde Pierre Fabre)

Study	Treatment Arm	Age in years (mean, SD)	Gender female n (%)	Race n (%)	Type OAB (wet/dry, n, %)	Duration of Symptoms (mean, SD, months)	Previous OAB Treatment (n, %)	No. of micturitions /24hrs (mean, SD)	No. of urgency Episodes any grade /24 hrs (mean, SD)	No. of urgency episodes grade 3 or 4	No. of incontinence Episodes /24 hrs (mean, SD)	No. of UUI episodes/ 24 hrs (mean, SD)	No. of nocturia episodes /24 hrs (mean, SD)	Volume voided /micturition (ml), mean (SD)
ARIES Nitti 2013 (10)	Mirabegron 50mg (N=442)	59.2 (13.5)	322 (72.9)	W 391 (88.5) B 32 (7.2) A 12 (2.7) O 7 (1.6)	Wet: 135 (31.8)	NR	NR	11.8 (3.5)	NR	5.9 (3.8)	NR	NR	1.9 (1.6)	156 (58.7)
	Mirabegron 100mg (N=433)	61 (13.3)	Male= 113 (26.1), female= 320 (73.9)	W 381 (88) B 37 (8.5) A 8 (1.8) O 7 (1.6)	Wet: 118 (28.6)	NR	NR	11.7 (3.4)	NR	6 (3.6)	NR	NR	2.0 (1.7)	157.6 (60.2)
	Placebo (N=453)	60.1 (13.8)	Male = 108 (23.8), female= 345 (76.2)	W 395 (87.2) B 47 (10.4) A 6= (1.3) O 5 (1.1)	Wet: 124 (28.6)	NR	NR	11.5 (3.3)	NR	5.6 (3.2)	NR	NR	1.9 (1.6)	157.5 (58.7)
CAPRICORN Herschorn 2013 (11)	Mirabegron 25 mg (N= 432)	58.5 (12.85)	Male= 139 (32.2), female= 293 (67.8)	W 394 (91.2) B NR A NR O NR	Wet: 109 (42.9)	106.9 (NR)	Pharmacotherapy: 147 (57.9)	11.6 (3.1)	NR	NR	2.65 (2.54)	Mean (SE), 2.45 (0.14)	NR	NR
	Mirabegron 50 mg (N= 440)	60.3 (12.22)	Male= 137 (31.1), female= 303 (68.9)	W 400 (90.9) B NR A NR O NR	Wet: 103 (40.1)	95.6 (NR)	Pharmacotherapy: 149 (58)	11.7 (3.3)	NR	NR	2.51 (2.35)	Mean (SE), 2.33 (0.14)	NR	NR
	Placebo (N= 433)	58.2 (13.73)	Male= 132 (30.5), female= 301 (69.5)	W 389 (89.8) B NR A NR O NR	Wet: 82 (31.3)	98.2 (NR)	Pharmacotherapy: 153 (58.4)	11.5 (3.0)	NR	NR	2.43 (2.35)	NR	NR	NR

Study	Treatment Arm	Age in years (mean, SD)	Gender female n (%)	Race n (%)	Type OAB (wet/dry, n, %)	Duration of Symptoms (mean, SD, months)	Previous OAB Treatment (n, %)	No. of micturitions /24hrs (mean, SD)	No. of urgency Episodes any grade /24 hrs (mean, SD)	No. of urgency episodes grade 3 or 4	No. of incontinence Episodes /24 hrs (mean, SD)	No. of UUI episodes/ 24 hrs (mean, SD)	No. of nocturia episodes /24 hrs (mean, SD)	Volume voided /micturition (ml), mean (SD)
EMPOWUR Staskin 2020 (8)	Vibegron 75 mg (N=526)	60.8 (13.3)	Male: 77 (14.6), female: 449 (85.4)	W 422 (80.2) B 74 (14.1) A:27 (5.1) O 2 (0.4)	Wet: 403 (76.6), Dry: 123 (23.4)	NR	Pharmaco-therapy: 77	Median: 10.43	Median: 7.75	NR	NR	Median: 2	NR	Median: 150
	Tolterodine ER 4 mg (N= 417)	59.8 (13.2)	Male: 65 (15.6), female: 352 (84.4)	W 317 (76) B 69 (16.5) A 26 (6.2) O 5 (1.2)	Wet: 319 (76.5) Dry: 98 (23.5)	NR	Pharmaco therapy: 51	Median: 10.67	Median: 8	NR	NR	Median: 2	NR	Median: 143.3
	Placebo, (N=520)	59.9 (13.3)	Male: 75 (14.4), female: 445 (85.6)	W 406 (78.1) B 79 (15.2) A 29 (5.6) O 3 (0.6)	Wet: 405 (77.9) Dry: 115 (22.1)	NR	Pharmaco-therapy: 85	Median: 10.43	Median: 8	NR	NR	Median: 2	NR	Median: 141.7
EMPOWUR Extension Staskin 2022 (9)	Vibegron 75 mg, (N= 273)	61 (12.91)	Male= NR, female= 213 (78)	NR	Wet= 217 (79.5) Dry= 56 (20.5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Tolterodine ER 4 mg (N= 232)	61.2 (12.65)	Male= NR, female= 182 (78.4)	NR	Wet= 178 (76.7) Dry= 54 (23.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kuo 2015 (12)	Mirabegron 50 mg, (N=338)	54.3 (14.21)	Male: 110 (32.5) Female: 228 (67.5)	NR	Mixed (Urge and stress – urgency predom.): 67 (19.8)	62.2 (71.76)	Pharmaco-therapy: 176 (52.1)	12.09 (4.11)	5.18 (4.579)	NR	2.37 (2.535)	1.7 (1.579)	2.32 (1.47)	147.82 (52.726)
	Tolterodine ER 4 mg, (N=333)	53.9 (14.5)	Male: 120 (36) Female: 213 (64)	NR	Mixed (Urge and stress – urgency	57.8 (62.20)	Pharmaco-therapy: 171 (51.4)	12.13 (3.667)	5.39 (4.295)	NR	2.25 (2.784)	1.93 (2.337)	2.39 (1.719)	150.18 (57.22)

Study	Treatment Arm	Age in years (mean, SD)	Gender female n (%)	Race n (%)	Type OAB (wet/dry, n, %)	Duration of Symptoms (mean, SD, months)	Previous OAB Treatment (n, %)	No. of micturitions /24hrs (mean, SD)	No. of urgency Episodes any grade /24 hrs (mean, SD)	No. of urgency episodes grade 3 or 4	No. of incontinence Episodes /24 hrs (mean, SD)	No. of UUI episodes/ 24 hrs (mean, SD)	No. of nocturia episodes /24 hrs (mean, SD)	Volume voided /mictu-rition (ml), mean (SD)
					predom.): 58 (17.4)									
	Placebo, (N=323)	55.3 (13.63)	Male: 98 (30.3) Female: 225 (69.7)	NR	Mixed (Urge and stress – urgency predom.): 56 (17.3)	58.3 (65.51)	Pharmaco-therapy: 169 (52.3)	12.59 (4.912)	5.58 (5.342)	NR	2.35 (2.698)	2.13 (2.72)	2.51 (1.745)	152.61 (55.004)
Moussa 2021 (13)	Mirabegron 50 mg, (N=53)	NR	Male = 30 (57), Female = 23 (43)	NR	NR	NR	Pharmaco-therapy: 44 (83)	11 (1.2)	2.4 (1.1)	NR	NR	NR	1.5 (0.6)	122.1 (16)
	Placebo, (N=42)	NR	Male = 9 (21),Female = 33 (79)	NR	NR	NR	Pharmaco-therapy: 35 (83)	10.4 (1)	2.4 (0.8)	NR	NR	NR	1.8 (0.6)	112 (19.7)
SCORPIO Khullar 2013 (14)	Mirabegron 50 mg, (N= 493)	59.1 (12.36)	Male = 136 (27.6), Female = 357 (72.4)	W 488 (99) B 1 (0.2) A 2 (0.4) O 2 (0.4)	NR	78.7 (85.68)	Surgery: 33 (7) Pharmacotherapy: 240 (50.7)	Mean (SE), 11.65 (0.137)	NR	NR	Mean (SE), 2.83 (0.165)	NR	NR	NR
	Mirabegron 100 mg, (N= 496)	59.0 (12.71)	Male = 141 (28.4), Female = 355 (71.6)	W 492 (99.2) B 1 (0.2) A 2 (0.4) O 1 (0.2)	NR	85.3 (95.24)	Surgery: 28 (5.9) Pharmaco-therapy: 237 (49.6)	Mean (SE), 11.51 (0.124)	NR	NR	Mean (SE), 2.89 (0.147)	NR	NR	NR
	Tolterodine ER 4 mg, (N= 495)	59.1 (12.89)	Male = 134 (27.1), Female = 361 (72.9)	W 490 (99) B 3 (0.6) A 2 (0.4) O 0 (0.0)	NR	76.3 (93.40)	Surgery: 17 (3.6) Pharmaco-therapy: 231 (48.6)	Mean (SE), 11.55 (0.128)	NR	NR	Mean (SE), 2.63 (0.148)	NR	NR	NR

Study	Treatment Arm	Age in years (mean, SD)	Gender female n (%)	Race n (%)	Type OAB (wet/dry, n, %)	Duration of Symptoms (mean, SD, months)	Previous OAB Treatment (n, %)	No. of micturitions /24hrs (mean, SD)	No. of urgency Episodes any grade /24 hrs (mean, SD)	No. of urgency episodes grade 3 or 4	No. of incontinence Episodes /24 hrs (mean, SD)	No. of UUI episodes/ 24 hrs (mean, SD)	No. of nocturia episodes /24 hrs (mean, SD)	Volume voided /mictu-rition (ml), mean (SD)
	Placebo, (N= 494)	59.2 (12.30)	Male = 138 (27.9), Female = 356 (72.1)	W 490 (99.2) B 2 (0.4) A 0 (0.0) O 2 (0.4)	NR	76.9 (92.15)	Surgery: 22 (4.6) Pharmaco-therapy: 238 (49.6)	Mean (SE), 11.71 (0.143)	NR	NR	Mean (SE), 2.67 (0.140)	NR	NR	NR
SYNERGY Herschhorn 2017 (15)	Solifenacin 5 mg + Mirabegron 50 mg,(N= 848)	57.6 (13.4)	Male = 197 (23.2), Female = 651 (76.8)	W 680 (80.2) B 28 (3.3) A 123 (14.5) O 12 (1.4)	Wet, n (%), 848 (100)	64.34 (81.17)	Pharmaco-therapy: 388 (45.8)	10.74 (2.36)	NR	6.22 (3.56)	3.16 (3.08)	2.8 (2.64)	1.52 (0.97)	153.57 (59.67)
	Solifenacin 5 mg + Mirabegron 25 mg, (N= 853)	57.1 (13.9)	Male = 197 (23.1), Female = 656 (76.9)	W 678 (79.5) B: 34 (4) A 123 (14.4) O 15 (1.8)	Wet, n (%), 853 (100)	68 (87.48)	Pharmaco-therapy: 389 (45.6)	10.73 (2.88)	NR	6.22 (3.7)	3.22 (3.17)	2.85 (2.81)	1.56 (1.07)	159.32 (58.29)
	Solifenacin 5 mg, (N= 423)	58.2 (12.8)	Male = 92 (21.7), Female = 331 (78.3)	W 335 (79.2) B 13 (3.1) A 66 (15.6) O 6 (1.4)	Wet, n (%),423 (100)	66.75 (88.76)	Pharmaco-therapy: 204 (48.2)	10.76 (2.47)	NR	6.48 (3.88)	3.58 (3.51)	3.23 (3.34)	1.59 (0.96)	151.94 (59.29)
	Mirabegron 50 mg, (N= 422)	56.7 (13.3)	Male = 99 (23.5), Female = 323 (76.5)	W 336 (79.6) B 8 (1.9) A 68 (16.1) O 6 (1.4)	Wet, n (%), 422 (100)	66.78 (80.67)	Pharmaco-therapy: 195 (46.2)	11.19 (3.27)	NR	6.46 (4.88)	3.18 (3.47)	2.89 (3.31)	1.59 (1.09)	155.31 (60.78)
	Mirabegron 25 mg, (N= 423)	56.9 (13.6)	Male = 96 (22.7), Female = 327 (77.3)	W 331 (78.3) B 17 (4) A 69 (16.3) O 4 (0.9)	Wet, n (%), 423 (100)	69.72 (88.94)	Pharmaco-therapy: 196 (46.3)	10.81 (2.63)	NR	6.22 (3.89)	3.42 (3.4)	3 (3.09)	1.53 (1.02)	152.46 (60.96)

Study	Treatment Arm	Age in years (mean, SD)	Gender female n (%)	Race n (%)	Type OAB (wet/dry, n, %)	Duration of Symptoms (mean, SD, months)	Previous OAB Treatment (n, %)	No. of micturitions /24hrs (mean, SD)	No. of urgency Episodes any grade /24 hrs (mean, SD)	No. of urgency episodes grade 3 or 4	No. of incontinence Episodes /24 hrs (mean, SD)	No. of UUI episodes/ 24 hrs (mean, SD)	No. of nocturia episodes /24 hrs (mean, SD)	Volume voided /micturition (ml), mean (SD)
	Placebo, (N= 429)	57.9 (13)	Male = 102 (23.8), Female = 327 (76.2)	W 346 (80.7) B 14 (3.3) A 60 (14) O 5 (1.2)	Wet, n (%), 429 (100)	67.52 (76.02)	Pharmaco-therapy: 205 (47.8)	10.97 (2.86)	NR	6.52 (4.05)	3.41 (3.37)	3.14 (3.23)	1.57 (1.06)	157.94 (58.78)
TAURUS Chapple 2013 (16)	Arm 1 (Mirabegron 50 mg, N=812)	59.2 (12.56)	Male = 210 (25.9), Female = 602 (74.1)	W 778 (95.8) B NR A NR O NR	Wet, n (%) 296 (36.5)	87.4 (96.28)	Pharmacotherapy: 446 (54.9)	Mean (SE), 11.13 (0.10)	NR	NR	NR	NR	Mean (SE), 2.08 (0.05)	Mean (SE), 160.1 (2.09)
	Mirabegron 100 mg, (N=820)	60.1 (11.92)	Male = 212 (25.9), Female = 608 (74.1)	W 774 (94.4) B NR A NR O NR	305 (37.2)	87.9 (91.52)	Pharmacotherapy: 419 (51.1)	Mean (SE), 11.16 (0.10)	NR	NR	NR	NR	Mean (SE), 2.11 (0.05)	Mean (SE), 164.9 (2.06)
	Tolterodine ER 4 mg, (N=812)	59.6 (12.47)	Male = 212 (26.1), Female = 600 (73.9)	W 780 (96.1) B NR A NR O NR	317 (39.0)	83.8 (87.34)	Pharmacotherapy: 447 (55.0)	Mean (SE), 10.94 (0.09)	NR	NR	NR	NR	Mean (SE), 2.02 (0.05)	Mean (SE), 160.1 (2.01)
Yamaguchi 2014 (17)	Mirabegron 50 mg, (N=369)	58.3 (13.88)	Male : 58 (15.7), Female : 311 (84.3)	NR	Wet: 230 (62.3) Dry: 31 (8.4)	70 (66.91)	Pharmacotherapy: 233 (63.1)	11.15 (2.65)	4.27 (2.848)	NR	1.99 (2.054)	1.78 (1.752)	1.72 (0.998)	149.591 (46.3755)
	Tolterodine 4 mg, (N=368)	58.3 (13.69)	Male : 64 (17.4), Female : 304 (82.6)	NR	Wet: 235 (63.9) Dry: 39 (10.6)	75.6 (78.25)	Pharmacotherapy: 240 (65.2)	11.1 (2.567)	4.13 (2.81)	NR	1.89 (1.826)	1.71 (1.571)	1.71 (1.075)	145.863 (46.8973)
	Placebo, (N=368)	58.2 (14.18)	Male : 58 (15.8), Female : 310 (84.2)	NR	Wet: 236 (64.1) Dry: 39 (10.6)	76.5 (88.42)	Pharmacotherapy: 240 (65.2)	11.29 (2.748)	4.42 (2.989)	NR	1.91 (1.76)	1.67 (1.366)	1.81 (1.198)	146.791 (44.2336)

Appendiks 4: Inputdata og resultater for NMA-analyse

Antall miksjoner per dag

Tabell 1: Endring fra baseline i median antall miksjoner ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	Mean	SE
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	-1.66	0.130
Nitti 2014	ARIES	Placebo	-1.05	0.130
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	-1.65	0.130
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	-1.60	0.120
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	-1.18	0.124✡
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	-1.80	0.140
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	-1.60	0.150
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	-1.30	0.140
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	-1.94	0.116
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	-1.57	0.123
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	-1.37	0.115
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	-2.03	0.120✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	-2.00	0.120✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	-1.64	0.120✡
Chapple 2013	TAURUS	Mirabegron 50mg	-1.13✡	0.079✡
Chapple 2013	TAURUS	Tolterodine ER 4mg	-1.27✡	0.080✡
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	-1.67	0.115◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg$	-1.40	0.113◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	-0.86	0.123◊
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	-0.46*	0.217
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	0.19*	0.219
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo		0.162**
Moussa 2021#	Moussa 2021	Mirabegron 50mg	-2.30	0.156+
Moussa 2021#	Moussa 2021	Placebo	-0.20	0.229+

*Difference vs placebo in mean change from baseline
** SE for placebo arm extracted from [19] using WebPlotDigitizer
# Not included in the primary analysis, but included in the sensitivity analysis SA1
$Excluded in the sensitivity analysis SA2
✡Data extracted from clinicaltrials.gov
◊Calculated from other available data (N, SD, 95% CI)
+Calculated from baseline and timepoint data
SE – standard error, ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 2: Endring fra baseline i median antall miksjoner ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	-0.04 (-0.41, 0.32)	0.46 (0.10, 0.83)	0.17 (-0.23, 0.6)	-0.03 (-0.65, 0.61)
0.04 (-0.32, 0.41)	**Mirabegron 50mg**	0.51 (0.29, 0.73)	0.21 (-0.02, 0.49)	0.01 (-0.53, 0.58)
-0.46 (-0.83, -0.10)	-0.51 (-0.73, -0.29)	**Placebo**	-0.29 (-0.54, -0.02)	-0.49 (-1.02, 0.04)
-0.17 (-0.6, 0.23)	-0.21 (-0.49, 0.02)	0.29 (0.02, 0.54)	**Tolterodine 4mg**	-0.20 (-0.74, 0.32)
0.03 (-0.61, 0.65)	-0.01 (-0.58, 0.53)	0.49 (-0.04, 1.02)	0.20 (-0.32, 0.74)	**Vibegron 75mg**
Results as MD (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. MD Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.04 (-0.32, 0.41). The MDs < 0 are beneficial for the first drug in a comparison. MD: Median Difference; CrI: Credibility Interval				

Antall urgeinkontinensepisoder

Tabell 3: Endring fra baseline i median antall urgeinkontinensepisoder ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	**Study**	**Treatment**	**Mean**	**SE**
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	-1.32	0.100
Nitti 2014	ARIES	Placebo	-0.89	0.100
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	-1.31✡	0.112✡
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	-1.33✡	0.111✡
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	-0.95✡	0.110✡
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	-2.00	0.130
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	-1.80	0.140
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	-1.40	0.130
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	-1.62✡	0.100✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	-1.58✡	0.100✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	-1.33✡	0.100✡
Chapple 2013	TAURUS	Mirabegron 50mg	-1.05✡	0.077✡
Chapple 2013	TAURUS	Tolterodine ER 4mg	-1.06✡	0.077✡
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	-1.01	0.084◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg$	-0.95	0.104◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	-0.60	0.109◊
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	-0.16*	0.242

Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	-0.20*	0.237
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo		0.180**

*Difference vs placebo in mean change from baseline
** SE for placebo arm extracted from [19] using WebPlotDigitizer
$Excluded in the sensitivity analysis 2
✡Data extracted from clinicaltrials.gov
◊Calculated from other available data (N, SD, 95% CI)
SE – standard error, ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 4: Endring fra baseline i median antall urgeinkontinensepisoder ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	-0.04 (-0.25, 0.16)	0.31 (0.10, 0.52)	-0.03 (-0.28, 0.22)	-0.26 (-0.67, 0.15)
0.04 (-0.16, 0.25)	**Mirabegron 50mg**	0.36 (0.21, 0.50)	0.01 (-0.16, 0.18)	-0.22 (-0.59, 0.15)
-0.31 (-0.52, -0.10)	-0.36 (-0.50, -0.21)	**Placebo**	-0.35 (-0.53, -0.17)	-0.58 (-0.93, -0.22)
0.03 (-0.22, 0.28)	-0.01 (-0.18, 0.16)	0.35 (0.17, 0.53)	**Tolterodine 4mg**	-0.23 (-0.59, 0.13)
0.26 (-0.15, 0.67)	0.22 (-0.15, 0.59)	0.58 (0.22, 0.93)	0.23 (-0.13, 0.59)	**Vibegron 75mg**

Results as MD (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. MD Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.04 (-0.16, 0.25).
The MDs < 0 are beneficial for the first drug in a comparison.
MD: Median Difference; CrI: Credibility Interval

Volum per miksjon

Tabell 5: Endring fra baseline i volum per miksjon ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	**Study**	**Treatment**	**Mean**	**SE**
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	18.20	2.440
Nitti 2014	ARIES	Placebo	7.00	2.410
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	12.80	2.200
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	20.70	2.200
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	8.30✡	2.230✡
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	23.50	3.260
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	15.50	3.520
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	2.20	3.280
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	24.20	2.010
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	25.00	2.000
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	12.30	1.990

Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	21.99	2.570✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	13.32	2.570✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	8.44	2.550✡
Chapple 2013	TAURUS	Mirabegron 50mg	14.80✡	1.500✡
Chapple 2013	TAURUS	Tolterodine ER 4mg	17.40✡	1.510✡
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	24.30	1.849◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg$	28.83	1.812◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	9.72	1.525◊
Moussa 2021#	Moussa 2021	Mirabegron 50mg	19.20	1.716+
Moussa 2021#	Moussa 2021	Placebo	0.00	4.299+

#Not included in the primary analysis but included in the sensitivity analysis 1
$Not included in the sensitivity analysis 2
✡Data extracted from clinicaltrials.gov
◊Calculated from other available data (N, SD, 95% CI)
+Calculated from baseline and timepoint data
SE – standard error, ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 6: Endring fra baseline i volum per miksjon ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	8.01 (3.12, 12.76)	-4.40 (-9.18, 0.39)	10.04 (4.48, 15.34)	17.41 (7.75, 27.47)
-8.01 (-12.76, -3.12)	**Mirabegron 50mg**	-12.41 (-15.18, -9.57)	2.05 (-1.17, 5.00)	9.47 (0.57, 18.23)
4.40 (-0.39, 9.18)	12.41 (9.57, 15.18)	**Placebo**	14.44 (11.05, 17.57)	21.87 (13.22, 30.44)
-10.04 (-15.34, -4.48)	-2.05 (-5.00, 1.17)	-14.44 (-17.57, -11.05)	**Tolterodine 4mg**	7.43 (-1.16, 16.32)
-17.41 (-27.47, -7.75)	-9.47 (-18.23, -0.57)	-21.87 (-30.44, -13.22)	-7.43 (-16.32, 1.16)	**Vibegron 75mg**

Results as MD (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. MD Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is -8.01 (-12.76, -3.12).
The MDs > 0 are beneficial for the first drug in a comparison.
MD: Median Difference; CrI: Credibility Interval

Antall inkontinensepisoder per dag

Tabell 7: Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	Mean	SE
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	-1.47	0.110
Nitti 2014	ARIES	Placebo	-1.13	0.110
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	-1.36	0.120
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	-1.38	0.120
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	-0.96✡	0.122✡
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	-2.30	0.150
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	-2.00	0.160
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	-1.60	0.150
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	-1.62	0.137
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	-1.21	0.137
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	-1.13	0.126
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	-1.76	0.100✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	-1.70	0.100✡
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	-1.34	0.100✡
Chapple 2013	TAURUS	Mirabegron 50mg	-1.10✡	0.083✡
Chapple 2013	TAURUS	Tolterodine ER 4mg	-1.09✡	0.083✡
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	-1.12	0.090◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg$	-0.97	0.104◊
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	-0.66	0.115◊
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	-0.13*	0.250
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	-0.01*	0.245
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo		0.185**

*Difference vs placebo in mean change from baseline
**SE for placebo arm extracted from [19] using WebPlotDigitizer
$Not included in the sensitivity analysis 2
✡Data extracted from clinicaltrials.gov
◊Calculated from other available data (N, SD, 95% CI)
SE – standard error, ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 8: Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall inkontinensepisoder per dag ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	-0.03 (-0.25, 0.19)	0.36 (0.14, 0.58)	0.10 (-0.16, 0.37)	-0.27 (-0.73, 0.17)
0.03 (-0.19, 0.25)	**Mirabegron 50mg**	0.39 (0.25, 0.53)	0.13 (-0.03, 0.3)	-0.24 (-0.66, 0.16)
-0.36 (-0.58, -0.14)	-0.39 (-0.53, -0.25)	**Placebo**	-0.26 (-0.43, -0.08)	-0.63 (-1.03, -0.24)
-0.10 (-0.37, 0.16)	-0.13 (-0.30, 0.03)	0.26 (0.08, 0.43)	**Tolterodine 4mg**	-0.37 (-0.78, 0.02)
0.27 (-0.17, 0.73)	0.24 (-0.16, 0.66)	0.63 (0.24, 1.03)	0.37 (-0.02, 0.78)	**Vibegron 75mg**

Results as MD (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. MD Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.03 (-0.19, 0.25).
The MDs > 0 are beneficial for the first drug in a comparison.
MD: Median Difference; CrI: Credibility Interval

Uønskede hendelser uavhengig av årsak

Tabell 9: Antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	n	N
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	210	432
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	208	440
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	217	433
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	211	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	166	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	180	540
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	191	366
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	260	371
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo	214	366
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	211	493
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	231	495
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	214	494
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	147	422
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	135	423
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	145	429
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Mirabegron 50mg	11	53
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Placebo	7	42

[#]Not included in the primary analysis but included in the sensitivity analysis 1
ER – extended release

Tabell 10: Antall pasienter med uønskede hendelser uavhengig av årsak ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	Mirabegron 50mg	Placebo	Tolterodine 4mg	Vibegron 75mg
Mirabegron 25mg	1.01 (0.73, 1.39)	1.10 (0.80, 1.53)	1.48 (1.00, 2.23)	1.44 (0.85, 2.48)
0.99 (0.72, 1.37)	**Mirabegron 50mg**	1.10 (0.87, 1.39)	1.47 (1.10, 2.00)	1.43 (0.90, 2.32)
0.91 (0.65, 1.25)	0.91 (0.72, 1.15)	**Placebo**	1.34 (1.04, 1.77)	1.30 (0.85, 2.02)
0.68 (0.45, 1.00)	0.68 (0.50, 0.91)	0.75 (0.57, 0.97)	**Tolterodine 4mg**	0.97 (0.63, 1.50)
0.69 (0.40, 1.17)	0.70 (0.43, 1.11)	0.77 (0.49, 1.17)	1.03 (0.67, 1.59)	**Vibegron 75mg**

Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.99 (0.72, 1.37).
The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison.
OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval

Alvorlige uønskede hendelser

Tabell 11: Antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	n	N
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	8	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	10	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	6	540
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	5	366
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	6	371
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo	7	366
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	5	422
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	6	423
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	8	429
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Mirabegron 50mg	0	63
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Placebo	0	47

[#]Not included in the primary analysis but included in the sensitivity analysis 1
ER – extended release

Tabell 12: Antall pasienter med alvorlige uønskede hendelser ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	Mirabegron 50mg	Placebo	Tolterodine 4mg	Vibegron 75mg
Mirabegron 25mg	0.93 (0.03, 23.35)	1.24 (0.05, 30.97)	1.66 (0.03, 69.58)	1.27 (0.02, 108.77)
1.07 (0.04, 29.39)	**Mirabegron 50mg**	1.34 (0.13, 14.95)	1.77 (0.10, 30.73)	1.37 (0.03, 63.87)
0.80 (0.03, 21.24)	0.75 (0.07, 7.86)	**Placebo**	1.32 (0.12, 13.63)	1.03 (0.04, 25.71)
0.60 (0.01, 28.94)	0.57 (0.03, 10.05)	0.76 (0.07, 8.27)	**Tolterodine 4mg**	0.78 (0.03, 19.97)
0.79 (0.01, 66.50)	0.73 (0.02, 30.23)	0.97 (0.04, 23.29)	1.29 (0.05, 30.02)	**Vibegron 75mg**

Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 1.07 (0.04, 29.39).
The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison.
OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval

Uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd

Tabell 13: Antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	n	N
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	18	442
Nitti 2014	ARIES	Placebo	17	453
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	9	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	14	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	6	540
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	24	493
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	22	495
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	13	494
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	17	433
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	12	440
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	15	433
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	10	422
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	7	423
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	9	429
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	9	366
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	11	371
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo	8	366
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	15	379
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg[$]	13	375
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	9	379

[$]Excluded in the sensitivity analysis 2
ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 14: Antall pasienter med uønskede hendelser som ledet til behandlingsavbrudd ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	1.10 (0.60, 2.11)	0.84 (0.45, 1.61)	1.29 (0.63, 2.79)	0.81 (0.26, 2.57)
0.91 (0.47, 1.68)	**Mirabegron 50mg**	0.76 (0.52, 1.12)	1.18 (0.74, 1.91)	0.74 (0.27, 2.00)
1.20 (0.62, 2.24)	1.31 (0.89, 1.94)	**Placebo**	1.55 (0.99, 2.48)	0.97 (0.36, 2.54)
0.77 (0.36, 1.59)	0.85 (0.52, 1.36)	0.65 (0.40, 1.01)	**Tolterodine 4mg**	0.63 (0.23, 1.62)
1.24 (0.39, 3.83)	1.35 (0.50, 3.76)	1.03 (0.39, 2.75)	1.60 (0.62, 4.31)	**Vibegron 75mg**

Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.91 (0.47, 1.68).
The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison.
OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval

Hodepine

Tabell 15: Antall pasienter med hodepine ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	**Study**	**Treatment**	**n**	**N**
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	14	442
Nitti 2014	ARIES	Placebo	9	453
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	22	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	11	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	13	540
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	18	493
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	18	495
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	14	494
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	9	432
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	12	440
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	19	433
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Mirabegron 50mg	1	63
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Placebo	1	47

[#]Not included in the primary analysis but included in the sensitivity analysis 1
ER – extended release

Tabell 16: Antall pasienter med hodepine ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	1.79 (0.31, 10.48)	1.69 (0.30, 9.68)	1.90 (0.24, 15.21)	3.01 (0.27, 34.92)
0.56 (0.10, 3.18)	**Mirabegron 50mg**	0.95 (0.32, 2.68)	1.06 (0.25, 4.50)	1.68 (0.24, 12.02)
0.59 (0.10, 3.36)	1.06 (0.37, 3.09)	**Placebo**	1.12 (0.31, 4.02)	1.77 (0.32, 10.46)
0.53 (0.07, 4.25)	0.94 (0.22, 4.04)	0.89 (0.25, 3.21)	**Tolterodine 4mg**	1.58 (0.28, 9.34)
0.33 (0.03, 3.72)	0.60 (0.08, 4.19)	0.56 (0.10, 3.12)	0.63 (0.11, 3.60)	**Vibegron 75mg**

Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.56 (0.10, 3.18).
The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison.
OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval

Urinveisinfeksjon

Tabell 17: Antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	**Study**	**Treatment**	**n**	**N**
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	12	442
Nitti 2014	ARIES	Placebo	8	453
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	27	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	25	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	33	540
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	7	493
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	10	495
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	7	494
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	18	432
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	21	440
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	10	433
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	16	422
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	18	423
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	21	429

ER – extended release

Tabell 18: Antall pasienter med urinveisinfeksjon ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	1.01 (0.45, 2.19)	0.84 (0.37, 1.83)	0.97 (0.33, 3.03)	0.74 (0.21, 2.75)
0.99 (0.46, 2.22)	**Mirabegron 50mg**	0.83 (0.45, 1.55)	0.96 (0.4, 2.56)	0.73 (0.23, 2.46)
1.19 (0.55, 2.68)	1.2 (0.65, 2.24)	**Placebo**	1.15 (0.53, 2.77)	0.88 (0.32, 2.62)
1.03 (0.33, 3.02)	1.04 (0.39, 2.53)	0.87 (0.36, 1.88)	**Tolterodine 4mg**	0.77 (0.26, 2.16)
1.35 (0.36, 4.87)	1.36 (0.41, 4.34)	1.14 (0.38, 3.16)	1.3 (0.46, 3.89)	**Vibegron 75mg**

Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.99 (0.46, 2.22).
The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison.
OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval

Forstoppelse

Tabell 19: Antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	n	N
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	9	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	6	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	7	540
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	8	493
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	10	495
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	7	494
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	11	422
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	6	423
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	6	429
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	8	366
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	9	371
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo	8	366
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	13	379
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg[$]	13	375
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	10	379
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Mirabegron 50mg	2	63
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Placebo	0	47

[#]Not included in the primary analysis but included in the sensitivity analysis 1
[$]Excluded in the sensitivity analysis 2
ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 20: Antall pasienter med forstoppelse ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	Mirabegron 50mg	Placebo	Tolterodine 4mg	Vibegron 75mg
Mirabegron 25mg	1.65 (0.54, 5.55)	1.28 (0.43, 4.47)	1.68 (0.52, 6.17)	1.82 (0.40, 8.92)
0.61 (0.18, 1.85)	**Mirabegron 50mg**	0.78 (0.45, 1.37)	1.03 (0.57, 1.82)	1.11 (0.34, 3.42)
0.78 (0.22, 2.34)	1.28 (0.73, 2.24)	**Placebo**	1.31 (0.75, 2.29)	1.40 (0.48, 4.12)
0.59 (0.16, 1.93)	0.97 (0.55, 1.76)	0.77 (0.44, 1.34)	**Tolterodine 4mg**	1.08 (0.37, 3.11)
0.55 (0.11, 2.52)	0.90 (0.29, 2.91)	0.71 (0.24, 2.10)	0.93 (0.32, 2.73)	**Vibegron 75mg**

Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 0.61 (0.18, 1.85).
The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison.
OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval

Hypertensjon

Tabell 21: Antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	n	N
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	27	442
Nitti 2014	ARIES	Placebo	30	453
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	9	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	11	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	9	540
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	29	493
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	40	495
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	38	494
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	49	432
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	47	440
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	37	433
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	2	366
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	3	371
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo	0	366
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	1	379
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg[$]	3	375
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	0	379

[$]Excluded in the sensitivity analysis 2
ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 22: Antall pasienter med hypertensjon ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	Mirabegron 50mg	Placebo	Tolterodine 4mg	Vibegron 75mg
Mirabegron 25mg	0.85 (0.30, 2.70)	0.81 (0.25, 2.27)	1.24 (0.44, 5.80)	0.79 (0.16, 4.59)
1.18 (0.37, 3.30)	**Mirabegron 50mg**	0.96 (0.43, 1.63)	1.48 (0.76, 4.00)	0.93 (0.23, 3.80)
1.23 (0.44, 4.02)	1.05 (0.61, 2.35)	**Placebo**	1.55 (0.87, 4.74)	0.98 (0.29, 4.12)

0.81 (0.17, 2.28)	0.68 (0.25, 1.32)	0.65 (0.21, 1.15)	**Tolterodine 4mg**	0.63 (0.15, 2.03)
1.27 (0.22, 6.28)	1.08 (0.26, 4.27)	1.02 (0.24, 3.42)	1.60 (0.49, 6.75)	**Vibegron 75mg**
Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 1.18 (0.37, 3.30). The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison. OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval				

Munntørrhet

Tabell 23: Antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker, resultater fra studiene (kilde Pierre Fabre)

Author year	Study	Treatment	n	N
Nitti 2014	ARIES	Mirabegron 50mg	2	442
Nitti 2014	ARIES	Placebo	7	453
Staskin 2020	EMPOWUR	Vibegron 75mg	9	545
Staskin 2020	EMPOWUR	Tolterodine ER 4mg	28	430
Staskin 2020	EMPOWUR	Placebo	5	540
Khullar 2013	SCORPIO	Mirabegron 50mg	14	493
Khullar 2013	SCORPIO	Tolterodine ER 4mg	50	495
Khullar 2013	SCORPIO	Placebo	13	494
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 25mg	8	432
Herschorn 2013	CAPRICORN	Mirabegron 50mg	7	440
Herschorn 2013	CAPRICORN	Placebo	9	433
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 50mg	14	422
Herschorn 2017	SYNERGY	Mirabegron 25mg	17	423
Herschorn 2017	SYNERGY	Placebo	8	429
Kuo 2015	Kuo 2015	Mirabegron 50mg	18	366
Kuo 2015	Kuo 2015	Tolterodine ER 4mg	30	371
Kuo 2015	Kuo 2015	Placebo	18	366
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Mirabegron 50mg	10	379
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Tolterodine IR 4mg[$]	50	375
Yamaguchi 2014	Yamaguchi 2014	Placebo	11	379
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Mirabegron 50mg	4	53
Moussa 2021[#]	Moussa 2021	Placebo	3	42
[#]Not included in the primary analysis but included in the sensitivity analysis 1 [$]Excluded in the sensitivity analysis 2				

ER – extended release, IR – immediate release

Tabell 24: Antall pasienter med munntørrhet ved 12 uker, resultater fra indirekte sammenligning (kilde Pierre Fabre)

Mirabegron 25mg	**Mirabegron 50mg**	**Placebo**	**Tolterodine 4mg**	**Vibegron 75mg**
Mirabegron 25mg	0.76 (0.30, 1.87)	0.76 (0.31, 1.91)	2.88 (1.05, 8.34)	0.84 (0.19, 4.20)
1.31 (0.54, 3.28)	**Mirabegron 50mg**	1.00 (0.58, 1.82)	3.77 (2.02, 7.67)	1.10 (0.30, 4.59)
1.31 (0.52, 3.19)	1.00 (0.55, 1.74)	**Placebo**	3.79 (2.06, 7.14)	1.11 (0.31, 4.18)
0.35 (0.12, 0.95)	0.27 (0.13, 0.50)	0.26 (0.14, 0.49)	**Tolterodine 4mg**	0.29 (0.08, 1.05)
1.19 (0.24, 5.39)	0.91 (0.22, 3.39)	0.90 (0.24, 3.25)	3.43 (0.95, 12.09)	**Vibegron 75mg**

Results as OR (95% CrI). Cells of column X and row Y represent the comparison X vs Y, e.g. OR Mirabegron 25mg vs Mirabegron 50mg is 1.31 (0.54, 3.28).
The ORs < 1 are beneficial for the first drug in a comparison.
OR: Odds Ratio; CrI: Credibility Interval