Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2025010129

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
P. Bloemen
warcg@zinl.nl

Datum 30 april 2025
Betreft GVS advies vibegron (Obgemsa®) voor overactieveblaassyndroom (OAB)

Onze referentie
2025010129

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van vibegron (Obgemsa®) voor de behandeling van het overactieveblaassyndroom in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 14 april 2025 *(CIBG-25-08107)*.

Een overactieve blaas is een syndroom waarbij de spieren in de blaas ineens samentrekken. Deze gestoorde werking van de lage urinewegen leidt ertoe dat mensen plotselinge aandrang voelen om te plassen, vaak moeten plassen (ook 's nachts) en soms last hebben van urine verlies op ongewenste momenten. In Nederland lijdt naar schatting 15 procent van de bevolking, zowel mannen als vrouwen, aan deze aandoening. De frequentie neemt toe met de leeftijd. Vibegron (Obgemsa®), een beta-3 adrenoreceptor agonist, is bedoeld voor patiënten met het overactieveblaassyndroom. In Nederland worden deze patiënten nu behandeld met anti-cholinergica zoals oxybutinine, darifenacine, fesoterodine, solifenacine, tolterodine of met de beta-3 receptor antagonist mirabegron.

Geregistreerde indicatie
Vibegron (Obgemsa®) is geïndiceerd bij de symptomatische behandeling van volwassen patiënten met overactieveblaassyndroom (OAB).
Vibegron is een tablet die oraal wordt ingenomen; elke tablet bevat 75 mg vibegron.

Claim registratiehouder
Vibegron (Obgemsa®) voor de geregistreerde indicatie heeft een gelijke waarde ten opzichte van mirabegron (Betmiga®).

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie, in het bestaande cluster 0G04BDBO.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
30 april 2025

Onze referentie
2025010129

Advies
Zorginstituut Nederland adviseert u om vibegron (Obgemsa®) voor de symptomatische behandeling van de overactieve blaas op te nemen op bijlage 1A van het GVS in het cluster 0G04BDBO.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid
Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut middels marginale toetsing geconcludeerd dat vibegron onderling vervangbaar is met de geneesmiddelen in het cluster 0G04BDBO. Voor vibegron is de standaarddosis vastgesteld op 75 mg per dag.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het beoordelingsrapport is als bijlage toegevoegd (Marginale toets vibegron (Obgemsa®)).

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Marginale toets vibegron (Obgemsa®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 21 April 2025

Colofon

Zaaknummer	2025005012
Contactpersoon	Mevr. dr. P.G.M. Bloemen, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG); warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Ingrid de Groot, farmacotherapeutisch beoordelaar
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Marginale toets

In de brief van april 2025 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel vibegron (Obgemsa®).

Zorginstituut Nederland heeft besloten om een marginale toets uit te voeren voor vibegron, omdat:
- vibegron het 7e geneesmiddel voor de indicatie overactieve blaas is;
- Zorginstituut Nederland een eerdere beoordeling voor deze indicatie heeft uitgevoerd voor andere reeds vergoede geneesmiddelen namelijk fesoterodine (muscarine-antagonist) en mirabegron; én
- vibegron hetzelfde werkingsmechanisme heeft als mirabegron. Vibegron en mirabegron zijn allebei bèta-3-adrenoceptor-agonisten.

De registratiehouder claimt een gelijke waarde voor vibegron in vergelijking met mirabegron. Vibegron is net als mirabegron een bèta-3-adrenoceptor-agonist; het zijn structuuranalogen. In 2016 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat mirabegron onderling vervangbaar is met tolterodine[1]. De registratiehouder heeft twee studies aangedragen die zijn gepubliceerd in wetenschappelijke vakbladen.

Allereerst de EMPOWUR-studie[2]: een dubbelblinde- placebo en actief-gecontroleerde fase 3 studie waarin vibegron gedurende 12 weken is vergeleken met placebo of tolterodine bij patiënten met een overactieve blaas. In deze studie wordt de conclusie getrokken dat vibegron leidt tot een reductie van het aantal micties, aandrang-episodes, aantal incontinentie episodes en een toename in het volume per mictie ten opzichte van placebo. Op basis van de numerieke vergelijking tussen vibegron en tolterodine concludeert het Zorginstituut dat deze middelen non-inferieur zijn. Behandeling met vibegron werd goed getolereerd en heeft een vergelijkbaar veiligheidsprofiel met tolterodine. Ten tweede, de EMPOWUR-EXT studie[3]. Dit is een extensiestudie van de EMPOWUR-studie waarin is onderzocht of de effecten aanhouden gedurende 52 weken behandelen met vibegron in vergelijking met tolterodine. In deze studie bleven patiënten geblindeerd, waarbij patiënten uit de placebogroep van de EMPOWUR-studie gerandomiseerd werden naar vibegron of tolterodine en de patiënten behandeld met vibegron of tolterodine deze behandeling continueerden. Deze studie concludeert dat vibegron, net als al eerder aangetoond voor mirabegron[1], een gunstige veiligheid, verdraagzaamheid en effectiviteit op de lange termijn heeft bij patiënten met een overactieve blaas, consistent met de 12-weekse resultaten van de EMPOWUR-studie.

1.1 Vibegron (Obgemsa®)

Samenstelling[4]
Vibegron is een tablet die oraal wordt ingenomen met of zonder voedsel. Bij slikproblemen is het mogelijk om de tabletten fijn te stampen en te vermengen met een drank of met zacht voedsel. Elk filmomhulde tablet bevat 75 mg vibegron. De verpakkingsgrootte is 7, 30 of 90 tabletten. De verpakking van 30 stuks wordt in Nederland in de handel gebracht.

De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor vibegron 75 mg voor de geregistreerde indicatie.

Geregistreerde indicatie[4]
Vibegron is geïndiceerd bij de symptomatische behandeling van volwassen patiënten met overactieveblaassyndroom (OAB).

Dosering[4]
De aanbevolen dosering is eenmaal daags 75 mg.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van vibegron (Obgemsa®) stelt dat vibegron onderling vervangbaar is met mirabegron (Betmiga®), en daarom kan worden geplaatst, in het bestaande cluster 0G04BDBO, samen met onder andere mirabegron op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de indicatie overactieve blaas syndroom gaat het om oxybutinine, darifenacine, fesoterodine, solifenacine, tolterodine en mirabegron[1]. Oxybutinine, darifenacine, fesoterodine, solifenacine en tolterodine zijn orale muscarine-antagonisten, welke als eerste worden ingezet als conservatieve behandeling (blaastraining) niet werkt. De effectiviteit van deze muscarine-antagonisten is vergelijkbaar. Er is geen bewijs dat het ene anticholinergicum beter is dan het andere voor symptoomvermindering. Mirabegron is een bèta-3-adrenoceptor-agonist, welke volgens de richtlijn wordt ingezet bij contra-indicaties voor - of onvoldoende effect van - een muscarine-antagonist[5-7]. Deze geneesmiddelen zijn allen opgenomen in cluster 0G04BDBO.
Bij de beoordeling van de criteria van onderlinge vervangbaarheid van vibegron vergelijkt het Zorginstituut met geneesmiddelen die nu zijn opgenomen in het cluster 0G04BDBO.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksoortig indicatiegebied

De indicatie van vibegron[4] is: Symptomatische behandeling van volwassen patiënten met overactieveblaassyndroom (OAB).

De indicatie van darifenacin[8] is: Symptomatische behandeling van aandrang (urgency) incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie en verhoogde aandrang zoals kan optreden bij volwassen patiënten met overactieve blaas syndroom.

De indicatie van fesoterodine[9] is: Behandeling van de symptomen (veelvuldig plassen en/of plotselinge aandrang tot plassen en/of urgency-incontinentie) die kunnen optreden met het overactieve blaassyndroom.

De indicatie voor solifenacine[10] is: Symptomatische behandeling van urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met het overactieve blaas syndroom.

De indicatie van oxybutynine[11] is: Urine-incontinentie, aandrang en pollakisurie als gevolg van een instabiele blaas, veroorzaakt door of idiopathische instabiliteit van de detrusor, of door neurogene blaasafwijkingen (detrusor hyperreflexie). Voor pediatrische populatie > 5 jaar is de indicatie: Urine-incontinentie, -aandrang en -frequentie bij onstabiele blaasaandoeningen als gevolg van een idiopathisch overactieve blaas of neurogene blaasaandoeningen (detrusoroveractiviteit) en enuresis nocturna geassocieerd met detrusoroveractiviteit, samen met niet-medicamenteuze therapie, indien een andere behandeling gefaald heeft.

De indicatie van tolterodine[12] is: Symptomatische behandeling van urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en verhoogde aandrang, zoals kan voorkomen bij patiënten met overactieve blaassyndroom.

De indicatie van mirabegron[13] is: Overactieve blaas bij volwassenen: symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met een overactieve blaas (OAB) syndroom en neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten: behandeling van

[1] Flavoxaat is ook opgenomen in dit cluster maar is volgens de behandelrichtlijn niet meer aangewezen.

neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

Vibegron 75 mg tabletten worden oraal ingenomen[4].

Oxybutinine, darifenacine, fesoterodine, solifenacine, tolterodine en mirabegron worden eveneens oraal ingenomen[8-12] [13]

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Vibegron is bestemd voor volwassen patiënten met overactieveblaassyndroom (OAB)[4].

Oxybutynine is bestemd voor volwassenen met urge-incontinentie en OAB en voor kinderen vanaf 5 jaar bij: urge-incontinentie, OAB en enuresis nocturna door detrusoroveractiviteit[11].

Darifenacin en fesoterodine zijn bestemd voor volwassen patiënten met overactieve blaas syndroom[8, 9].

Tolterodine en mirabegron zijn bestemd voor volwassenen met urge-incontinentie en OAB[12, 13].

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen hebben een indicatie voor volwassenen. Oxybutynine heeft een bredere leeftijdscategorie. De genoemde middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van vibegron ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Vibegron is net als mirabegron een bèta-3-adrenoceptor-agonist; het zijn structuuranalogen. Deze geneesmiddelen zouden daarom vergeleken moeten worden voor de weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Er zijn echter geen geschikte data om de directe vergelijking met mirabegron te maken. In 2016 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen mirabegron en tolterodine[1]. Een vergelijking met dit geneesmiddel is daarom ook een geschikte vergelijking.

Deze inhoudelijke toetsing beoordeelt het geneesmiddel vibegron, welke is bedoeld als alternatief voor de behandeling van patiënten met het overactieve blaassyndroom die onvoldoende baat hebben bij conservatieve behandeling. De klinische EMPOWUR-studie vergelijkt de effectiviteit van vibegron, tolterodine en placebo bij deze indicatie. Op basis van deze studie[2] concludeert het Zorginstituut dat de effectiviteit van vibegron vergelijkbaar is met tolterodine (Tabel 1).

In eerdere beoordelingen van het Zorginstituut met betrekking tot onder andere fesoterodine[14] en mirabegron[1] zijn de uitkomstmaten ‘aantal micties per 24 uur’, ‘aantal incontinente episodes per 24 uur” en ‘percentage responders’ als gunstige effecten meegenomen. Deze uitkomstmaten zijn aangehouden om de gunstige effecten van vibegron en tolterodine te vergelijken/wegen. Voor ongunstige effecten is gekeken naar de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en de incidentie van stakers wegens ongunstige effecten.

Gunstige effecten
De resultaten voor de gunstige effecten van behandeling met vibegron en tolterodine van patiënten met een overactieve blaas staan in tabel 1. Uit de vergelijking van de EMPOWUR-studie blijkt dat behandeling met vibegron en tolterodine leidt tot een afname van het aantal micties per dag en een afname van het gemiddeld aantal incontinentie episodes in 24 uur ten opzichte van baseline. Beide behandelingen leiden ook tot een vergelijkbaar percentage responders (gedefinieerd als een afname van ≥ 75% in urge urine incontinentie (UUI) episodes). In de EMPOWUR-studie is geen statische analyse uitgevoerd om de effectiviteit van vibegron te vergelijken met tolterodine. Aangezien de 95% betrouwbaarheidsintervallen overlappen lijkt er geen verschil te zijn in de effecten van beide middelen. De gunstige effecten van zowel vibegron als tolterodine ten opzichte van placebo zijn relatief klein, maar zijn van dezelfde orde van grootte als die van andere geneesmiddelen voor de overactieve blaas, waarbij geoordeeld is dat deze effecten klinisch relevant zijn voor patiënten [14].
De EMPOWER-EXT studie[3] laat zien dat de verbeteringen in aantal micties, aantal incontinentie episodes en het percentage responders behouden blijven gedurende 52 weken behandeling met vibegron en tolterodine.

Op basis van deze vergelijking is het aannemelijk dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn met betrekking tot gunstige effecten tussen vibegron en tolterodine bij patiënten met een overactieve blaas.

Tabel 1: Resultaten voor de relevante uitkomstmaten voor gunstige effecten.

EMPOWUR[2]	**vibegron**	**placebo**	**tolterodine**
Gemiddeld aantal micties per 24 uur Gemiddeld	n= 492 -1,8	n = 475 -1,3	n= 378 -1,6
Behandeleffect t.o.v. placebo; gemiddeld (95% BI)	-0,5 (-0,8 tot –0,2)		-0,3 (-0,6 tot 0,1)
Gemiddeld aantal incontinentie (UUI) episodes per 24 uur	n= 383 -2,0	n= 372 -1,4	N= 286 -1,8
Behandeleffect t.o.v. placebo; gemiddeld (95% BI)	-0,7 (-1,0 tot –0,4)		-0,5 (-0,8 tot –0,1)
Percentage responders*	53,4%	36,8%	47,6%

* Reductie van ≥ 75% in urge urine incontinentie (UUI) episodes

Ongunstige effecten
De bijwerkingenprofielen van vibegron en tolterodine zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen van vibegron en tolterodine die optraden tijdens de EMPOWUR-studie[2] betreffen urineweginfectie, hoofdpijn, neuskeelholte ontsteking, diarree en misselijkheid. In de EMPOWUR-EXT studie[3] werden dezelfde bijwerkingen gerapporteerd voor beide middelen, waarbij het percentage hypertensie hoger was dan in de EMPOWUR-studie (vibegron 8,8% en tolterodine 8,6%).

Er zijn tussen vibegron en tolterodine geen klinisch relevante verschillen in het optreden van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten (Tabel 2).

Tabel 2: Resultaten voor de ongunstige effecten uit de EMPOWUR

EMPOWUR[2]	vibegron vs.	tolterodine
Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten; aantal (%)	2 (0,4)*	0 (0)
Stakers; aantal (%)	9 (1,7)	14 (3,3)

* pneumonie en niet-cardiale pijn op de borst: deze werden door de onderzoeker, maar niet door de sponsor, geclassificeerd als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan de behandeling.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen vibegron en tolterodine en dus indirect ook niet tussen vibregon en mirabegon.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Vibegron (Obgemsa®) is onderling vervangbaar met de geneesmiddelen in het cluster 0G04BDBO.

1.6 Standaarddosis

De DDD van vibegron is door de World Health Organisation (WHO)[2] gesteld op 75 mg. De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosis van vibegron kan daarmee worden gesteld op 75 mg per dag.

1.7 Advies farmacotherapeutisch kompas

Bij urgency-incontinentie (aandrangincontinentie) is blaastraining eerste keus. Indien deze onvoldoende effect heeft, ondersteun dan de behandeling met een orale muscarineantagonist met gereguleerde afgifte en/of eenmaaldaagse dosering (darifenacine, fesoterodine, solifenacine, tolterodine). Overweeg bij een onacceptabele droge mond als bijwerking een oxybutyninepleister. Overweeg mirabegron bij contra-indicaties voor of onvoldoende effect van een muscarineantagonist. Stop de medicatie en overweeg verwijzing naar de tweedelijnszorg bij uitblijven van verbetering. Het gebruik van vibegron kan overwogen worden in de tweedelijnszorg. Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen mirabegron en vibegron.

[2] WHO ATC/DDD index: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=G04BD15&showdescription=yes

Literatuur

1. Nederland Z. GVS-advies mirabegron (Betmiga®) mictiefrequentie en of urgency-incontinentie bij het overactieve blaas (OAB) syndroom. 2013.
2. Staskin D, Frankel J, Varano S et al. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol* 2020;204:316-24.
3. Staskin D, Frankel J, Varano S et al. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: Long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). *J Urol* 2021;205:1421-9.
4. Samenvatting van de productkenmerken Vibegron. 2025.
5. Gynaecologie NVvOe. Federatie van Medisch specialisten Richtlijn Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen. 2023.
6. NHG-werkgroep: Blanker MH BS, Greving JP, Klinkhamer S, Van der Does L, Van der, Weele GM VDN, Weersma R, Wolters RJ. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen (M42). 2022.
7. NHG-werkgroep: Teunissen D DJ, Lagro-Janssen LAM, Berghmans LCM, Uijen JHJM,, Mientjes GHC WT, Damen Z. NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen (M46). 2015.
8. Samenvatting van de productkenmerken darifenacin 2025.
9. Samenvatting van de productkenmerken Fesoterodine. 2025.
10. Samenvatting van de productkenmerken Solifenacine. 2013.
11. Samenvatting van de productkenmerken Oxybutynine. 2024.
12. Samenvatting van de productkenmerken Tolterodine. 2024.
13. Samenvatting van de productkenmerken Mirabegron. 2024.
14. Nederland Z. Fesoterodine (Toviaz) bij frequente mictie en-of urge-incontinentie. 2008.