



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
leku Betmiga (mirabegron)  
we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia  
objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego  
u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami  
antymuskarynowymi  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4350-35/2014

Data ukończenia: 6 listopad 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Astellas Pharma Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Astellas Pharma Sp. z o.o.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Astellas Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

<p><b>ADR</b> - (ang. <i>Adverse Drug Reaction</i>), działania niepożądane</p> <p><b>Agencja, AOTM</b> - Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AHRQ</b> (ang. <i>The Agency for Healthcare Research and Quality's</i>)</p> <p><b>AE</b> - analiza ekonomiczna</p> <p><b>AKL</b> - analiza kliniczna</p> <p><b>ALP</b>- (ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> ), fosfataza alkaliczna</p> <p><b>ALT/AIAT</b> - (ang. <i>Alanine Transaminase</i>), aminotransferaza alaninowa</p> <p><b>AST/AspAT</b> - (ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>), aminotransferaza asparaginianowa</p> <p><b>AUA</b> - (ang. <i>American Urological Association</i>)</p> <p><b>AWA</b> - analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>BIA</b> - (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>), analiza wpływu na budżet</p> <p><b>BMI</b> - (ang. <i>Body Mass Index</i>), wskaźnik masy ciała</p> <p><b>CADTH</b> - (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)</p> <p><b>CCA</b> - (ang. <i>Cost-Consequences Analysis</i> ), analiza kosztów konsekwencji</p> <p><b>CD</b> - cena detaliczna</p> <p><b>CEVR</b> - (ang. <i>The Center for the Evaluation of Value and Risk in Health</i>)</p> <p><b>CHB</b> - cena hurtowa brutto</p> <p><b>CI</b> - (ang. <i>Confidence Interval</i>), przedział ufności</p> <p><b>CPK</b> - (ang. <i>Creatine Kinase</i>), kinaza kreatynowa</p> <p><b>CRD</b> - (ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)</p> <p><b>CUA</b> - (ang. <i>Canadian Urological Association</i>)</p> <p><b>CUA</b> - (ang. <i>cost-utility analysis</i>), analiza kosztów użyteczności</p> <p><b>CZN</b> - cena zbytu netto</p> <p><b>DDD</b> - (ang. <i>Defined Daily Dose</i>), zdefiniowana dobowa dawka leku</p> <p><b>DGL</b> - Departament Gospodarki Lekami</p> <p><b>DO</b> - (ang. <i>detrusor overactivity</i>), nadreaktywność wypieracza</p> <p><b>EAN</b> - (ang. <i>European Article Number</i>), Europejski Kod Towarowy</p> <p><b>EAU</b> - (ang. <i>European Association of Urology</i>)</p> <p><b>EKG</b> - elektrokardiogram</p> <p><b>EMA</b> - (ang. <i>European Medicines Agency</i>), Europejska Agencja Leków</p> <p><b>ER</b> - (ang. <i>Extended Release</i>), tabletki o przedłużonym uwalnianiu</p> <p><b>ERG</b> - (ang. <i>Evidence Review Group</i>),</p> <p><b>FAS analiza</b> - (ang. <i>full analysis set</i>), analiza wystąpienia danego punktu końcowego u pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku/placebo na etapie podwójnie zaślepionym i u których raportowano przynajmniej jeden pomiar mikcji w czasie 3 dni prowadzenia dzienniczka mikcji przy włączaniu do badania (<i>baseline</i>) i przynajmniej jeden pomiar po włączeniu do badania (<i>post-baseline</i>)</p> <p><b>FAS-I analiza</b> - (ang. <i>full analysis set incontinence</i>), analiza wystąpienia danego punktu końcowego u pacjentów, u których raportowano przynajmniej 1 epizod nietrzymania moczu w czasie 3 dni prowadzenia dzienniczka mikcji przy włączaniu do badania (<i>baseline</i>)</p> <p><b>FDA</b> - (<i>Food and Drug Administration</i>), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p><b>GFR</b> - (ang. <i>Glomerular Filtration Ratio</i>), wskaźnik przesączania kłębuszkowego</p> <p><b>GGTP</b> - (ang. <i>Gamma-Glutamyltransferase</i>), gamma-glutamylotransferaza</p> <p><b>HTA</b> - (ang. <i>Health Technology Assessment</i>), Ocena Technologii Medycznych</p> <p><b>ICUR</b> - (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p><b>INAHTA</b> - (ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)</p> <p><b>IPSS-QOL</b> - (ang. <i>International Prostate Symptom Score – Quality Of Life</i>), Międzynarodowa Skala Punktowa Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty</p> <p><b>IR</b> - (ang. <i>immediate release</i>), tabletki o przyspieszonym uwalnianiu</p> <p><b>ITT</b> - (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>), analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p><b>KK</b> - Konsultant Krajowy</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>KW</b> - Konsultant Wojewódzki</p> <p><b>LAREB</b> - (ang. <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre</i>)</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>LUTS</b> - (ang. <i>Lower Urinary Tract Syndrome</i>), objawy ze strony dolnych dróg moczowych</p> <p><b>MD</b> - (ang. <i>mean difference</i>), różnica średnich</p> <p><b>MIR</b> - mirabegron</p>
---

**MTC** - (ang. *Mixed Treatment Comparison*)

**MZ** - Minister właściwy ds. Zdrowia

**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** - (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)

**NNM** - nagłe nietrzymanie moczu

**NOBLE** - (ang. *National Overactive Bladder Evaluation*)

**OAB** - (ang. *Overactive Bladder*), pęcherz nadreaktywny

**OABSS** - (ang. *Overactive Bladder Symptom Score*),

**OR** - (ang. *Odds Ratio*), iloraz szans

**OUN** - ośrodkowy układ nerwowy

**PBRER** - (ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*)

**Peto OR** - (ang. *Peto Odds Ratio*), iloraz szans liczony metodą Peto

**PICO** - (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcomes*), schemat populacja-interwencja-komparator-punkty końcowe

**PKB** - Produkt Krajowy Brutto

**PLC** - placebo

**PP** - (ang. *per-protocol analysis*), analiza zgodna z protokołem

**PPIUS** - (ang. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale*), skala intensywności parcia naglącego

**PSUR** - (ang. *Periodic Safety Update Report*)

**PTU** - Polskie Towarzystwo Urologiczne

**PVR** - (ang. *Postvoid Residual Volume*), objętość moczu zalegającego po mikcji

**QALY** - (ang. *Quality-Adjusted Life Year*), liczba lat życia skorygowana o jakość

**RCT** - (ang. *Randomised Controlled Trial*), randomizowane badanie kliniczne

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RSS** (ang. *Risk Share Scheme*), instrument dzielenia ryzyka

**SD** - (ang. *standard deviation*), odchylenie standardowe

**SE** - (ang. *standard error*), błąd standardowy

**SOL** - solifenacyna

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TOL** - tolterodyna

**UCZ** - urzędowa cena zbytu

**URPL** - Urząd Rejestracji Leków i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Wytyczne Agencji** - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	40
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	48
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>50</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	50
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	54
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	59
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>61</b>
5.1.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	64

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	64
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	69
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>69</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>69</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>70</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>70</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	70
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	71
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	71
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>72</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>73</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>75</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>83</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>85</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

08.09.2014 r.  
MZ-PLR-4610-197(1)/MKR/14  
MZ-PLR-4610-198(1)/MKR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825
- Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894

Wnioskowane wskazanie: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Betmiga (mirabegron), 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825 –
- Betmiga (mirabegron), 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK                       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Astellas Pharma Sp. z o.o.  
ul. Osmańska 14  
02-823 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holandia

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

brak

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 września 2014 r. znak MZ-PLR-4610-197(1)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4610-198(1)/MKR/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825;
- Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894,

we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 24.09.2014 r., znak: AOTM-OT-4350-35(13)/[REDAKCYJNA]/2014. Następnie pismem z dnia 26.09.2014, znak MZ-PLR-4610-197(2)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4610-198(2)/MKR/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. W dniu 13.10.2014 r., pismem z dnia 13.10.2014 r., znak: MZ-PLR-4610-197(3)/MKR/14 oraz MZ-PLR-4610-198(3)/MKR/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 1 października 2014 r.,
- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 3 października 2014 r.,
- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 3 października 2014 r.,
- [REDAKCYJNA] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 3 października 2014 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji była do tej pory tylko jedna technologia medyczna stosowana po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi - Botox (toksyna botulinowa typu A). Oceniana uprzednio technologia (tj. Botox) była jednak wskazana w leczeniu neurogennej nadreaktywności mięśnia wyperacza, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, dlatego też nie stanowi alternatywy dla technologii wnioskowanej.

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

#### Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych

Funkcją dolnych dróg moczowych, tj. pęcherza i cewki moczowej, jest gromadzenie i wydalanie moczu. W warunkach fizjologicznych pęcherz ma możliwość magazynowania moczu do czasu, gdy po uświadomieniu stanu wypełnienia, opróżnianie jest wygodne i socjalnie akceptowalne. Czynności te wykonywane są dzięki pracy mięśnia wypieracza pęcherza, gładkiego mięśnia zwieracza wewnętrznego (szyja pęcherza i proksymalna część cewki moczowej) oraz prążkowanego mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Realizowanie tego złożonego zadania jest możliwe dzięki współdziałaniu autonomicznego, obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz lokalnych czynników regulacyjnych.

Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych – to wszelkie odstępstwa od fizjologicznego procesu mikcji. Dzieli się je na zaburzenia w fazie napełniania oraz zaburzenia w fazie opróżniania pęcherza moczowego.

Tabela 1. Zaburzenia napełniania i opróżniania pęcherza

Zaburzenia w fazie napełniania pęcherza	Zaburzenia w fazie opróżniania pęcherza
Związane z pęcherzem (nadreaktywność)	Związane z pęcherzem (niedoczynność, brak czynności skurczowej)
Związane z cewką moczową (nietrzymanie moczu)	Związane z cewką moczową (przeszkoda podpęcherzowa – czynnościowa lub anatomiczna)

W fazie napełnienia pęcherza moczowego można mieć do czynienia z patologiami w obrębie pęcherza moczowego (wypieracza) oraz w obrębie okolicy podpęcherzowej (cewki moczowej). Podobnie klasyfikuje się zaburzenia w fazie opróżniania. Zaburzenia mikcji są następstwem procesów patologicznych zachodzących w obrębie pęcherza i cewki moczowej, nie stanowią samodzielnej jednostki chorobowej. Dysfunkcje mikcji występują w przebiegu wielu chorób układu nerwowego (stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, choroba Alzheimerera, wylewy, guzy nowotworowe), mogą być następstwem urazów rdzenia, uszkodzeń OUN oraz wad wrodzonych układu nerwowego u dzieci. Także cukrzyca jako przyczyna polineuropatii cukrzycowej może powodować zaburzenia w oddawaniu moczu. Nietrzymanie moczu u kobiet oraz u mężczyzn, a także moczenie nocne u dzieci również należą do zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych. Zaburzenia mikcji diagnozuje się przy zastosowaniu specjalistycznych badań czynnościowych – tzw. badań urodynamicznych.

Nietrzymanie moczu – to niekontrolowany wyciek moczu przez cewkę. Jeśli dochodzi do niego w trakcie kaszlu, wysiłku fizycznego, kichania – jest to tzw. wysiłkowe nietrzymanie moczu. Ponadto wyróżnia się następujące rodzaje nietrzymania moczu:

- nietrzymanie moczu z parcia – popuszczanie moczu spowodowane niemożliwym do opanowania skurczem pęcherza,
- mieszane nietrzymanie moczu – to objaw polegający na mimowolnym wycieku moczu z towarzyszącym uczuciem nagłego parcia, jak również podczas wysiłku, kichania lub kaszlu,
- moczenie – każdy mimowolny wyciek moczu,
- moczenie nocne – dolegliwość polegająca na wycieku moczu podczas snu,
- ciągłe nietrzymanie moczu – objaw polegający na stałym wycieku moczu,
- pozacewkowe nietrzymanie moczu – wyciek moczu przez inne otwory niż ujście zewnętrzne cewki moczowej,
- niesklasyfikowane nietrzymanie moczu – to nietrzymanie moczu, które na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych nie może być zakwalifikowane do żadnej z ww. kategorii.

Nadreaktywność pęcherza – ICD-10: N32.8 Inne określone zaburzenia pęcherza moczowego – to stan, w którym występują: częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu typu parcia naglącego. Określenie nadreaktywność jest stosowane w przypadku neurogennych i nieneurogennych zaburzeń mikcji.

Źródło: Borkowski 2010

### Epidemiologia

Brak jest precyzyjnych danych w dostępnej literaturze na temat częstości występowania nadreaktywności pęcherza moczowego u osób dorosłych. Największe i najbardziej znane badanie epidemiologiczne oceniające ilościowe objawy pęcherza nadreaktywnego to badanie Milsoma i badanie NOBLE (*National Overactive Bladder Evaluation*). Badanie Milsoma przeprowadzono w Europie, obejmowało swoim zasięgiem Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię. Występowanie pęcherza nadreaktywnego oceniono pośrednio na 16,6% (kobiety 17,4%; mężczyźni 15,6%), co daje bezwzględną liczbę 22,18 mln pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym w badanych krajach. Na dolegliwości związane z pęcherzem nadreaktywnym cierpiało od ponad roku 79% badanych pacjentów (w tym 49% od ponad 3 lat). Najczęstszymi objawami podawanymi przez badanych pacjentów były częstomocz (85%), parcie naglące (54%) oraz nietrzymanie moczu z parcia (36%). O swoim problemie z lekarzem nigdy nie rozmawiało 40%

chorych, a spośród pozostałych 60% tylko 27% jest leczonych (73% nigdy nie było leczonych, a w przypadku 27% leczenie się nie powiodło).

Podobne badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w ramach programu NOBLE. W badaniu tym występowanie pęcherza nadreaktywnego oceniono na 16,9% wśród kobiet oraz 16% wśród mężczyzn. W odniesieniu do nietrzymania moczu z parcia, wzrost występowania jest obserwowany po 44. roku życia u kobiet (z 2% przed do 19% po) i po 64. roku życia u mężczyzn (odpowiednio z 0,3 do 8,9%).

Źródło: Radziszewski 2007

Częstość występowania pęcherza nadreaktywnego waha się od 10% do 26% u dorosłych mężczyzn i od 8% do 42% u dorosłych kobiet. Choroba ta występuje częściej wraz z wiekiem i zwykle pojawia się razem z innymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS).

Źródło: PTU 2010

Poniżej przedstawiono oszacowania epidemiologiczne objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych wg ekspertów klinicznych, do których wystąpiono o opinię:

- „Zespół OAB około 10 tys. przypadków wg ekstrapolacji badań europejskich tego schorzenia. 50-60% może zostać poddanych leczeniu z powodu braku poprawy lub nietolerancji leków antycholinergicznym. Oszacowanie własne.” – prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski (KK w dziedzinie urologii);
- „W praktyce ambulatoryjnej codziennie 2-3 osoby kwalifikowałyby się do takiego leczenia [mirabegronem] (jedno ambulatorium – 30 osób/dzień)” – dr med. Piotr Maciukiewicz (KW w dziedzinie urologii dla woj. małopolskiego);
- „Populacja osób spełniająca warunki analizowanego wskazania wynosi aktualnie około 15 000 osób, roczny przyrost wynosi mniej więcej 1 000 osób. Z początku prawdopodobniej mniej niż połowa (ok. 40%) chorych zdecydowałoby się na stosowanie mirabegronu. Podana wartość jest oszacowaniem własnym” – prof. dr hab. med. Piotr Radziszewski (KW w dziedzinie urologii dla woj. mazowieckiego).

Źródło: Korespondencja z ekspertami

### **Etiologia i patogeneza**

Istnieje wiele teorii powstawania nadreaktywności pęcherza (i wypieracza). Dwie najbardziej uznane to:

- teoria miogenna – wg której za powstanie nadreaktywności odpowiedzialne są zaburzenia w czynności skurczowej mięśnia wypieracza i jego nadwrażliwość na bodźce,
- neurogenna – sugerująca, że przyczyną powstania nadreaktywności są zaburzenia w unerwieniu pęcherza moczowego.

Teoria neurogenna znalazła swoje potwierdzenie w przypadku pacjentów po urazie rdzenia kręgowego, u których dochodzi do aktywacji tzw. włókien nerwowych typu C i powstania krótkiego odruchu mikcji (oddech mikcji jest zamykany na poziomie rdzenia kręgowego), bez modulującego wpływu ośrodkowego układu nerwowego. Badania, które wykazały neuronalną czynność urotelium, pozwalają na stwierdzenie, że w każdym przypadku nadreaktywności biorą udział zarówno czynnik mięśniowy (miofibroblasty), jak i neuronalny (receptory i włókna nerwowe).

Źródło: Radziszewski 2007

### **Obraz kliniczny**

Objawy zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych można podzielić na objawy związane z gromadzeniem moczu, procesem mikcji lub objawy po oddaniu moczu. Objawy te są zmienne w czasie i mogą spontanicznie powracać. Mogą powodować problemy ze snem, występowanie epizodów depresji, zmniejszenie zdolności do codziennych aktywności.

Objawy związane z gromadzeniem moczu występują podczas napełniania pęcherza moczowego i jego gromadzenia i obejmują uczucie naglącego parcia, częstomocz, nykturię, nietrzymanie moczu z parć naglących.

Objawy związane z procesem mikcji obejmują niskie ciśnienie moczu wypływającego, przerywanie procesu mikcji, trudności w rozpoczęciu procesu mikcji, zwiększanie napięcia w jamie brzusznej celem wywołania mikcji, wydłużenie ostatniej fazy mikcji, dyzurię.

Objawy po oddaniu moczu to uczucie niepełnego oddania moczu oraz mimowolna utrata moczu po mikcji.

Źródło: <http://www.uptodate.com/contents/lower-urinary-tract-symptoms-in-men?source=preview&search=overactive+bladder&selectedTitle=2~104&language=en-US&anchor=H376939113#H376939113>

(dostęp: 18.09.2014 r.)

### **Leczenie i cele leczenia**

Leczenie farmakologiczne zaburzeń dolnych dróg moczowych obejmuje:

- leki przeciwmuskarynowe (tolterodyna, trospium, solifenacyna, darifenacyna, propanatelina, atropina, hioscyjamina);

- leki oddziałujące na kanały błonowe (antagoniści wapnia: leki otwierające kanały potasowe);
- leki o działaniu mieszanym (oksybutynina, propiweryna, dicyklomina, flawoksat);
- leki przeciwdepresyjne (imipramina, duloksetyna);
- antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulosyna);
- antagoniści receptorów beta-adrenergicznych - terbutalina (beta-2), salbutamol (beta-2), mirabegron (beta-3),
- inhibitory PDE-5- w leczeniu LUTS/OAB u mężczyzn (sildenafil, taladafil, wardenafil);
- inhibitory COX (indometacyna, flurbiprofen);
- toksyny: toksyna botulinowa (w zaburzeniach neurogennych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), toksyna botulinowa (w zaburzeniach idiopatycznych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), kapsaicyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo), resiniferatoksyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo).
- inne leki (baklofen, dokanałowo);
- hormony (estrogeny, desmopresyna, w przypadku mikcji nocnych; należy zachować ostrożność z powodu ryzyka hiponatremii, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku).

Źródło: PTU 2010

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825 Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Kod ATC</b>	G04BD12 – Inne leki urologiczne, spazmolityki
<b>Mechanizm działania</b>	Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenosynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych w pęcherzu moczowym. W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów $\beta$ -adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza. W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów $\beta_3$ -adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: tabela 2) dopuszczone do obrotu są również Betmiga 25 mg w opakowaniu zawierającym: 10, 20, 50, 60, 90, 100 i 200 tabl. (blister) i 90 tabl. (butelka) oraz Betmiga 50 mg w opakowaniu zawierającym: 10, 20, 50, 60, 90, 100 i 200 tabl. (blister) i 90 tabl. (butelka).

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_All\\_Authorised\\_presentations/human/002388/WC500137284.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002388/WC500137284.pdf)

(dostęp: 18.09.2014 r.); <http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (dostęp: 18.09.2014 r.);

[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=G04BD12](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G04BD12) (dostęp: 23.09.2014 r.); Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 23.04.2014 r.); Dokumenty refundacyjne

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna																							
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	20.12.2012 r.																							
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.																							
<b>Dawkowanie wg ChPL</b>	<p>Dawkowanie we wskazaniu według ChPL tj. w objawowym leczeniu naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciaми, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>Overactive Bladder</i>, OAB).</p> <p><b>Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)</b> Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b> <i>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</i> Produktu leczniczego Betmiga nie badano u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR &lt;15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc lub pacjenci wymagający hemodializy) czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. W tabeli poniżej przedstawiono zalecane dawki dobowe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, gdy stosuje się silne inhibitory CYP3A i gdy się ich nie stosuje.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Silne inhibitory CYP3A</th> </tr> <tr> <th>Bez inhibitora</th> <th>Z inhibitorem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia czynności nerek*</td> <td>Łagodne</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowane</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Ciężkie</td> <td>25 mg</td> <td>nie zalecane</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia czynności wątroby**</td> <td>Łagodne</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowane</td> <td>25 mg</td> <td>nie zalecane</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Łagodne: GFR od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.; umiarkowane: GFR od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.; ciężkie: GFR od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.; ** Łagodne: klasa A wg skali Child-Pugh; umiarkowane: klasa B wg skali Child-Pugh.</p> <p><b>Płęć</b> Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><b>Sposób podawania:</b> tabletkę należy przyjmować raz na dobę. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.</p>			Silne inhibitory CYP3A		Bez inhibitora	Z inhibitorem	Zaburzenia czynności nerek*	Łagodne	50 mg	25 mg	Umiarkowane	50 mg	25 mg	Ciężkie	25 mg	nie zalecane	Zaburzenia czynności wątroby**	Łagodne	50 mg	25 mg	Umiarkowane	25 mg	nie zalecane
				Silne inhibitory CYP3A																				
		Bez inhibitora	Z inhibitorem																					
Zaburzenia czynności nerek*	Łagodne	50 mg	25 mg																					
	Umiarkowane	50 mg	25 mg																					
	Ciężkie	25 mg	nie zalecane																					
Zaburzenia czynności wątroby**	Łagodne	50 mg	25 mg																					
	Umiarkowane	25 mg	nie zalecane																					
<b>Wskazanie według ChPL</b>	Objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciaми, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>Overactive Bladder</i> , OAB).																							
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: makrogole, hydroksypropyloceluloza, butylohydroksytoluen, stearynian magnezu, hypromeloza, żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E172)																							
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE																							

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human\\_med\\_001605.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human_med_001605.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp: 18.09.2014 r.); Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 23.04.2014 r.)

Mirabegron pod nazwą handlową Myrbetriq został zarejestrowany przez FDA 28.06.2012 r. we wskazaniu: leczenie pęcherza nadreaktywnego z objawami nietrzymania moczu z parcia naglącego, naglącego parcia na mocz i częstomoczu.

Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202611s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202611s000lbl.pdf) (dostęp: 18.09.2014 r.)

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm310096.htm> (dostęp: 18.09.2014 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825 – [redacted]</li> <li>▪ Betmiga (mirabegron), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894 – [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę.
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

Źródło: dokumenty refundacyjne

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W leczeniu pęcherza nadreaktywnego w Polsce (stan zgodny z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 września 2014 r.) refundowane są następujące substancje czynne: tolterodyna (produkty lecznicze: Defur, Titlodine, Tolzurin, Urimper, Uroflow 1 i Uroflow 2) i solifenacyna (produkt leczniczy Vesicare). U chorych ze stwardnieniem rozsianym w łagodzeniu objawów niestabilności pęcherza moczowego, z zaburzeniami oddawania moczu z pęcherzem neurogennym refundowana jest oksybutynina (produkty lecznicze Ditropan i Driptane).

Źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Ditropan\\_tabl\\_5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ditropan_tabl_5mg.pdf) i [http://leki.urpl.gov.pl/files/Driptane\\_60\\_tabl\\_5\\_mg\\_InPh.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Driptane_60_tabl_5_mg_InPh.pdf) (dostęp 19.09.2014 r.)

Szczegółowe wskazania do stosowania ww. produktów leczniczych są następujące:

- **Defur (tolterodyna):** leczenie objawowe nietrzymania moczu z nagłym parciem i (lub) częstomoczem i parć nagłych jakie mogą występować u osób z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

Źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/files/16\\_Defur4mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Defur4mg.pdf) (dostęp 19.09.2014 r.)

- **Titlodine, Tolzurin (tolterodyna):** leczenie objawowe nietrzymania moczu z nagłym parciem i (lub) zwiększoną częstotliwością oddawania moczu oraz nagłych parć mogących wystąpić u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

Źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_Titlodine.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Titlodine.pdf) (dostęp 19.09.2014 r.); [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_TOLZURIN.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_TOLZURIN.pdf) (dostęp 19.09.2014 r.)

- **Urimper (tolterodyna):** leczenie objawowe nadreaktywnego pęcherza moczowego z objawami nagłego nietrzymania moczu i (lub) częstego i nagłego oddawania moczu.

Źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/files/URIMPER\\_2\\_4.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/URIMPER_2_4.pdf) (dostęp 19.09.2014 r.)

- **Uroflow 1 i Uroflow 2 (tolterodyna):** leczenie objawowe nadreaktywnego pęcherza moczowego z objawami parcia nagłego, częstego oddawania moczu lub nietrzymania moczu z parcia nagłego.

Źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Uroflow\\_1\\_2\\_tablpwl\\_dwiedawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Uroflow_1_2_tablpwl_dwiedawki.pdf) (dostęp 19.09.2014 r.)

- **Vesicare (solifenacyna):** leczenie objawowe nagłego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczem oraz parcia nagłego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

Źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Vesicare\\_tablpowl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Vesicare_tablpowl_10mg.pdf) i [http://leki.urpl.gov.pl/files/Vesicare\\_tablpowl\\_5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Vesicare_tablpowl_5mg.pdf) (dostęp 19.09.2014 r.)

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w pęcherzu nadreaktywnym przedstawiono w Tabeli 8.

Powyżej wymienione produkty lecznicze nie stanowią jednak komparatora względem technologii ocenianej, ze względu na wnioskowane wskazanie, tj. II linię leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antycholinergicznymi.

Źródło: ChPL Betmiga (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 23.04.2014 r.)

W dniu 10 i 17.09.2014 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego w II linii leczenia nadreaktywności pęcherza moczowego i nietrzymania

moczu u dorosłych. Po zastosowaniu kryteriów włączenia (tabela poniżej), ostatecznie do AWA włączono 6 wytycznych, w tym 2 wytyczne polskie. Uwzględniano najbardziej aktualne wytyczne z danego kraju/regionu.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych wytycznych do AWA

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli z pęcherzem nadreaktywnym i nietrzymaniem moczu po niepowodzeniu terapii antymuskarynowej (II linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli z pęcherzem nadreaktywnym z powodu SM, uszkodzenia rdzenia, przerostu prostaty, z wysiłkowym lub odruchowym nietrzymaniem moczu lub nietrzymaniem moczu z powodu przepelnienia pęcherza</li> <li>• wyłącznie I linia leczenia</li> <li>• dzieci</li> </ul>
Język publikacji	polski i angielski	inny niż w kryteriach włączenia
Data wydania	po 2010 r.	przed 2010 r.
Metodyka	inne niż w kryteriach wykluczenia	prace pogładowe i przeglądowe

### Podsumowanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w nadreaktywności pęcherza moczowego

Wytyczne amerykańskie *American Urological Association* z 2014 r. dotyczące postępowania w nieneurogennym pęcherzu nadreaktywnym u dorosłych rekomendują stosowanie mirabegronu w II linii leczenia pęcherza nadreaktywnego, jeżeli pacjent doświadcza nieodpowiedniej kontroli objawów lub nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii jednym lekiem antymuskarynowym.

Wytyczne europejskie *European Association of Urology* z 2013 r. dotyczące postępowania w nietrzymaniu moczu precyzują jedynie, że w pierwszej linii leczenia rekomendowane są leki antymuskarynowe. Dopuszczają jednak możliwość wykorzystania mirabegronu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (ER) u pacjentów z nagłym nietrzymaniem moczu w zależności od lokalnych uwarunkowań.

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2013 r. dotyczące leczenia nietrzymania moczu u kobiet zalecają stosowanie mirabegronu u chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne efekty uboczne.

Wytyczne kanadyjskie *Canadian Urological Association* z 2012 r. jedynie wspominają (brak rekomendacji) o możliwości wykorzystania mirabegronu w przyszłości, przy czym nie precyzują linii, w której miałyby być stosowane i podkreślają, że niezbędne są dalsze badania.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2010 r. dotyczące zasad postępowania w nietrzymaniu moczu dopuszczają możliwość stosowania mirabegronu w nietrzymaniu moczu, jednakże nie sprecyzowano w której linii.

Zalecenia Zespołu Ekspertów z 2014 r. zalecają stosowanie mirabegronu w II linii farmakologicznego leczenia pęcherza nadreaktywnego, jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne.

Podsumowując, wszystkie 6 włączonych do AWA wytycznych i zaleceń dopuszcza stosowanie mirabegronu. Wytyczne PTU 2010 i CUA 2012 dotyczące nietrzymania moczu dopuszczają możliwość zastosowania MIR, jednak nie sprecyzowano w której linii leczenia. Pozostałe wytyczne rekomendują stosowanie MIR w II linii terapii (tj. po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi lub wystąpieniu działań niepożądanych) w przypadkach nietrzymania moczu (EAU 2013, NICE 2013) i pęcherza nadreaktywnego (AUA 2014, Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014). Dokładny opis odnalezionych wytycznych znajduje się w tabeli poniżej.

Ekspersi poproszeni przez AOTM o przekazanie opinii wskazali, iż „z opcji farmakologicznych polscy eksperci oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne zalecają podawanie głównie leków antymuskarynowych takich jak: solifenacyna, fesoterodyna, oksybutynina, tolterodyna, tropsium, darifenacyna. Dodatkowo zespół ekspertów z prof. Radziszewskim jako przewodniczącym w 2014 roku wskazał mirabegron jako opcję II linii – po niepowodzeniu leczenia/ braku tolerancji terapii lekami antymuskarynowymi” – prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii. Dr med. Piotr Maciukiewicz (KW w dziedzinie urologii dla woj. małopolskiego) wskazał, że obecnie w Polsce stosowane są: „I – postępowanie zachowawcze (modyfikacje stylu życia, terapie behawioralne, fizykoterapia); II – farmakoterapia (leki antymuskarynowe, desmopresyna, leki adrenergiczne); III – wlewki dopęcherzowe.”

W opinii prof. dra hab. med. Piotra Radziszewskiego (KW w dziedzinie urologii dla woj. mazowieckiego) aktualnie w Polsce „(...) u chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, w których nie były one skuteczne lub nie były tolerowane nie stosuje się farmakoterapii – chorzy nie są leczeni. U części chorych

zastosować można procedury takie jak iniekcje z toksyny botulinowej, jednak terapia taka powinna być stosowana, w przypadku, gdy nie ma już możliwości leczenia farmakologicznego”, zaś „jedynym rekomendowanym rodzajem farmakoterapii w tym wskazaniu (II linia po lekach antymuskarynowych) jest mirabegron. W 2014 roku zostały opracowane polskie wytyczne dotyczące leczenia OAB, które precyzyjnie opisują zasady leczenia OAB, z podziałem na linie leczenia. W zagranicznych wytycznych zazwyczaj nie jest precyzowane w jakiej kolejności powinny być stosowane leki, jednak w wytycznych NICE rekomendowano stosowanie mirabegronu w ocenianym wskazaniu (*National Institute of Health and Clinical Excellence Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder 2013*).”

Komentarz AOTM: wytyczne te przedstawiono w rozdz. 9.1. *Rekomendacje kliniczne*.



Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu II linia farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	American Urological Association (AUA)  2014 rok	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w pęcherzu nadreaktywnym (nieneurogenym) u dorosłych. Wytyczne dzielą możliwe opcje leczenia na trzy linie.</p> <p><b>I linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie behawioralne (trening pęcherza, strategie kontroli pęcherza, trening mięśni dna miednicy, odpowiednia gospodarka plynowa [B*],</li> <li>• terapie behawioralne mogą być skojarzone z leczeniem farmakologicznym [C*]</li> </ul> <p><b>II linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustne leki antymuskarynowe lub doustne inhibitory receptorów adrenergicznych <math>\beta_3</math> [B*],</li> <li>• jeżeli zarówno formuły IR jak i ER są dostępne, rekomenduje się stosowanie leków ER z powodu mniejszej częstości występowania suchości w ustach [B*],</li> <li>• można zaoferować pacjentom transdermalne systemy oksybutyniny [C*],</li> <li>• <u>jeżeli pacjent doświadcza nieodpowiedniej kontroli objawów lub nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii jednym lekiem antymuskarynowym, należy zmienić jego dawkę lub wypróbować inny lek antymuskarynowy lub inhibitor receptorów adrenergicznych <math>\beta_3</math> (Clinical Principle)</u>,</li> <li>• nie należy stosować leków antymuskarynowych u pacjentów z jaskrą zamkniętego kąta przesączania, chyba że ich użycie zostanie zaakceptowane przez okulistę, podanie leków u pacjentów z upośledzonym opróżnianiem żołądkowym lub zatrzymaniem moczu w wywiadzie musi mieć miejsce ze szczególną uwagą (Clinical Principle),</li> <li>• należy właściwie postępować z zaparciami i uczuciem suchości w ustach przed odstawieniem terapii lekami antymuskarynowymi (Clinical Principle),</li> <li>• należy z uwagą oferować terapię lekami antymuskarynowymi pacjentom, którzy przyjmują leki antymuskarynowe w innych wskazaniach (Expert Opinion),</li> <li>• pacjenci oporni na terapię behawioralną i farmakologiczną powinny być poddani ocenie przez innego specjalistę jeśli potrzebują dodatkowej terapii (Expert Opinion),</li> </ul> <p><b>III linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podanie do mięśnia wypieracza pęcherza moczowego toksyny botulinowej typu A pacjentom opornym na I i II linię terapii [B*, C*],</li> <li>• obwodowa stymulacja nerwu piszczelowego [C*],</li> <li>• neuromodulacja nerwów krzyżowych dla pacjentów z ostrą nawracającą nadreaktywnością pęcherza moczowego lub pacjentów niekwalifikujących się do procedur chirurgicznych w II linii leczenia [C*].</li> </ul> <p><b>• Dodatkowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• umieszczenie cewnika na stałe nie jest rekomendowane z powodu nieakceptowalnego profilu skuteczność/bezpieczeństwo z wyjątkiem wybranych pacjentów jako ostatnia opcja leczenia (Expert Opinion),</li> <li>• w rzadkich przypadkach, postaci ostrych, opornych lub obciążonych komplikacjami - plastyka pęcherza moczowego lub odprowadzanie moczu (Expert Opinion)</li> </ul> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i opinie ekspertów.</p> <p>Źródło finansowania: część autorów przeglądu zadeklarowała różne powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p> <p>* Siła zalecenia: A – opierająca się na randomizowanych badaniach klinicznych dobrej jakości lub wyjątkowo na dobrych badaniach obserwacyjnych; B – opierająca się na randomizowanych badaniach klinicznych o niedużej ilości uchybień proceduralnych lub uogólnień lub na ogólnie dobrych badaniach obserwacyjnych; C – dane z badań obserwacyjnych, które są niespójne lub o małej próbie lub są inne wady, które mogą potencjalnie wpływać na interpretację danych</p>
europejskie	European Association of Urology (EAU)  2013 rok	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nietrzymaniu moczu. Wytyczne precyzują jedynie, że w pierwszej linii leczenia rekomendowane są leki antymuskarynowe.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia behawioralna i terapie fizykalne</li> <li>2. Leki antymuskarynowe są obecnie podstawą leczenia nietrzymania moczu. Rekomenduje się stosowanie preparatów IR lub ER leków antymuskarynowych (oksybutynina, tolterodyna) jako terapię początkową dla dorosłych z nagłym nietrzymaniem moczu [A*] Jeżeli preparaty IR są nieskuteczne należy zastosować preparaty ER lub długodziałające leków antymuskarynowych [A]*. należy rozważyć podanie tropsium u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych w wywiadzie [B*].</li> <li>3. <u>Leki będące blokerami receptorów adrenergicznych: mirabegron ER jest bardziej skuteczny niż placebo w poprawie nagłego nietrzymania moczu [1b**]. Efekty uboczne związane z jego stosowaniem były łagodne i nieistotne klinicznie. Rekomenduje się stosowanie mirabegronu ER pacjentom z nagłym nietrzymaniem moczu w zależności od lokalnych uwarunkowań [B*].</u></li> <li>4. Duloksetyna – nie powinna być oferowana kobietom i mężczyznom szukającym terapii w nietrzymaniu moczu [A*]. Można ją zaoferować kobietom i mężczyznom szukającym tymczasowej poprawy objawów nietrzymania moczu [A*].</li> <li>5. Estrogeny – należy zaoferować kobietom w okresie postmenopauzalnym z nietrzymaniem moczu terapię miejscowa estrogenami, jednakże czas trwania terapii i</li> </ol>

## II linia farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>optymalny sposób podania nie są znane [A*].</p> <p>6. Desmopresyna – należy zaferować desmopresynę pacjentom wymagającym czasowo szybkiej poprawy w nietrzymani moczu i poinformować, że nie jest ona zarejestrowana w tym wskazaniu [B*]. Nie rekomenduje się stosowania desmopresyny w długotrwałej kontroli nietrzymania moczu [A*].</p> <p>7. Leczenie chirurgiczne</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</p> <p>Źródło finansowania: zadeklarowano brak zewnętrznego wsparcia finansowego</p> <p>* Siła zalecenia: A – opierająca się na badaniach klinicznych dobrej jakości z co najmniej jednym randomizowanym badaniem, wskazujących spójną rekomendację; B – bazująca na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, bez badania z randomizacją; C – wydana pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości,</p> <p>**Poziomy rekomendacji: 1a - dane pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych; 1b - dane pochodzące z minimum jednego randomizowanego badania klinicznego; 2a - dane pochodzące z dobrze zaprojektowanego dużego badania z grupą kontrolną bez randomizacji; 2b - dane pochodzące z minimum jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu pozornie eksperymentalnego; 3 - dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań porównawczych, badań mających na celu ustalenie korelacji, opisu przypadków; 4 - opinia z raportu komitetu ekspertów lub doświadczenia klinicznego autorytetu w dziedzinie</p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE )  2013 rok	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu u kobiet.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się zmianę stylu życia (zmniejszenie spożycia kofeiny, optymalizacja gospodarki płynami, optymalizacja wskaźnika BMI),</li> <li>Terapie fizykalne (trening mięśni dna miednicy, stymulacje elektryczne).</li> <li>Terapia behawioralna (trening pęcherza, terapie łączone tj. lekowe + behawioralne).</li> <li>Neurostymulacja (np. przezskórna stymulacja nerwów krzyżowych, nerwu piszczelowego).</li> <li>Alternatywne terapie zachowawcze (np. cewnikowanie).</li> <li>Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku podjęcia terapii nowym/kolejnym lekiem, należy rozpocząć ją od najniższej rekomendowanej dawki. Jeśli zastosowana farmakoterapia jest skuteczna i dobrze tolerowana nie należy zmieniać ani leku ani jego dawkowania,</li> <li>w przypadku leczenia kobiet z nietrzymaniem moczu lub OAB nie zaleca się stosowania takich leków jak flawoksat, propantelina i imipramina. U starszych kobiet o węższej budowie ciała nie należy stosować oksybutyniny IR,</li> <li>w pierwszej linii leczenia kobiet z OAB lub NNM zaleca się podjęcie terapii oksybutyniną IR, tolterodyną IR lub darifenacyną (preparat podawany 1 raz na dobę),</li> <li>jeżeli farmakoterapia zastosowana w pierwszej linii jest nieskuteczna lub źle tolerowana należy zaproponować inny lek o najniższym koszcie zakupu. U kobiet, które nie tolerują leków w postaci doustnej zaleca się zastosowanie leków w postaci plastrów transdermalnych. <u>Z kolei u chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne efekty uboczne możliwe jest zastosowanie mirabegronu</u> (wytyczne w dalszej części odwołują się do dokumentu NICE 2013 – wytycznych <i>Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder 2013</i>, które przedstawiono szczegółowo w rozdziale 9.1. <i>Rekomendacje kliniczne</i> niniejszej AWA),</li> <li>desmopresyna – do rozważenia przy występowaniu nokturii gdy jest uważana za poważny problem,</li> <li>estrogeny – nie są rekomendowane z wyjątkiem kobiet w okresie postmenopauzalnym z atrofią pochwy.</li> </ul> </li> <li>Procedury inwazyjne – iniekcje toksyny botulinowej typu A, stymulacja nerwów krzyżowych, plastyka pęcherza moczowego, odprowadzenie moczu.</li> <li>Procedury chirurgiczne.</li> </ol> <p>Metodyka przygotowania publikacji: aktualizacja wytycznych z 2006 r., przegląd systematyczny</p> <p>Źródło finansowania: bd</p>

## II linia farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	Canadian Urological Association (CUA)  2012 rok	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w nagłym nietrzymaniu moczu u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie behawioralne nagłego nietrzymania moczu powinno być rozważone przed zastosowaniem farmakoterapii lub leczenia operacyjnego. Metody te uwzględniają między innymi ustalenie harmonogramu mikcji, ograniczenie przyjmowania płynów (jeśli to możliwe) [B**], zaprzestanie palenia [C**], unkanie kofeiny i trening pęcherza [A**],</li> <li>• W niektórych badaniach wykazano, że trening mięśni dna miednicy może być skuteczny. Sugeruje się, że może być skuteczniejszy niż oksybutynina w pierwszej linii leczenia [B**].</li> <li>• Jeśli leczenie zachowawcze nie jest skuteczne należy rozważyć dodanie farmakoterapii.</li> <li>• Leki antymuskarynowe są właściwe jako I. i II. linia leczenia nagłego nietrzymania moczu [B**].</li> <li>• Oporne NNM definiowane jest w przypadku braku skuteczności 2 terapii lekiem antymuskarynowym.</li> <li>• Toksyna botulinowa typu A stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label”), neuromodulacja i interwencja chirurgiczna są akceptowalnymi opcjami terapeutycznymi dla małego odsetka chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zachowawcze i farmakoterapię opartą na dostępnych zasobach.</li> <li>• Metody dostępne w Kanadzie obejmują oksybutyninę IR, ER lub postać transdermalną, solifenacynę, darifenacynę, trospium i fezoterodynę [1*A**]. Każda z tych metod wykazuje wyższą niż placebo skuteczność. Wybór leku może być zależny od doświadczenia lub preferencji lekarza prowadzącego, refundacji leku, preferencji chorego, pokrycia kosztów z ubezpieczenia. Kolejny lek antymuskarynowy może być zastosowany w przypadku braku skuteczności lub tolerancji wcześniejszej terapii.</li> <li>• <u>Nowym lekiem, który będzie dostępny w przyszłości jest MIR, który wykazuje lepszą skuteczność niż placebo i porównywalną do tolterodyny. Profil bezpieczeństwa wydaje się być lepszy niż leków antymuskarynowych, jednak niezbędne są analizy w dłuższym okresie czasu.</u></li> <li>• Użycie toksyny botulinowej typu A dla nawrotowego OAB nie jest zaaprobowane w Kanadzie, jednak terapia ta jest stosowana w innych krajach. Wydaje się, że powtarzanie iniekcji nie powoduje wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych [B**]. Terapia ta również nie jest jeszcze zaaprobowana w leczeniu idiopatycznego OAB w Kanadzie. Optymalna dawka, miejsce iniekcji, odpowiednia populacja i bezpieczeństwo w długim okresie czasu pozostaje nieznanne.</li> <li>• Neuromodulacja nerwów krzyżowych [1-3*, A**] jest zaakceptowana w Kanadzie w terapii nawrotowego NNM. Inną opcją terapeutyczną jest przeszczepna stymulacja nerwu piszczelowego [1*, B**].</li> </ul> <p>W specjalnych okolicznościach w przypadku niepowodzenia wszystkich innych terapii można rozważyć zastosowanie augmentacji pęcherza [3*, C**].</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</p> <p>Źródło finansowania: część autorów przeglądu zadeklarowała różne powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p> <p>*Poziomy rekomendacji: 1 - dane pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych lub minimum jednego badania randomizowanego; 2 - dane pochodzące z dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub z minimum jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu pozornie eksperymentalnego; 3 - dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań porównawczych, badań mających na celu ustalenie korelacji, opisu przypadków; 4 - opinia z raportu komitetu ekspertów lub doświadczenia klinicznego autorytetu w dziedzinie;</p> <p>** Siła zalecenia: A – opierająca się na badaniach klinicznych dobrej jakości z co najmniej jednym randomizowanym badaniem, wskazujących spójną rekomendację, bazująca na dowodach poziomu 1; B – bazująca na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, bez badań z randomizacją; bazująca na dowodach poziomu 2 lub 3; C – wydana pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości, bazująca na dowodach poziomu 4 lub opcjonalnie większość dowodów; D – brak możliwości rekomendacji lub dowody wskazujące, że lek nie powinien być rekomendowany</p>
Polska	Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014 rok	<p>Zalecenia dotyczą leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie zachowawcze (modyfikacja stylu życia, trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy) – także jako uzupełnienie farmakoterapii;</li> <li>2. Leczenie farmakologiczne <ul style="list-style-type: none"> <li>• farmakoterapia I linii: leki antymuskarynowe w dawkach terapeutycznych i zgodnie z zalecaną częstością podawania. Nie należy proponować leków antymuskarynowych osobom, u których leki te są przeciwwskazane (jaska z wąskim kątem przesączania, <i>myastenia gravis</i>). U takich osób należy od razu zastosować leczenie w II linii. Z uwagi na różnice w tolerancji i skuteczności występujące pomiędzy lekami antymuskarynowymi należy ocenić działanie co najmniej dwóch różnych leków, przy czym przynajmniej jeden z nich powinien być preparatem o długim czasie półtrwania. Oceny efektów leczenia dokonuje się po minimum 4 tygodniach od włączenia każdego leku.</li> <li>• farmakoterapia II linii: <u>jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne, należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii II rzutu. Farmakoterapia z wyboru jest mirabegron (jedyń zarejestrowany preparat beta-</u></li> </ul> </li> </ol>

## II linia farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><u>3-adrenomimetyczny</u>. Kwalifikację do leczenia mirabegronem ustala się w oparciu o potwierdzony brak skuteczności (niewystarczająca skuteczność) co najmniej 2 różnych leków antymuskarynowych, z których przynajmniej jeden jest lekiem o długim czasie półtrwania (dzienniczek mikcji i wywiad), potwierdzone nasilone, nietolerowane (słabo tolerowane przez pacjenta) objawy niepożądane po każdym z 2 różnych leków antymuskarynowych, z których przynajmniej jeden jest lekiem o długim czasie półtrwania (wywiad), potwierdzone inne ważne względy medyczne/objawy kliniczne (wywiad, inne dane medyczne). Oceny efektów leczenia mirabegronem dokonuje się po 4 tygodniach leczenia.</p> <p>3.Leczenie inwazyjne (toksyna botulinowa), leczenie chirurgiczne – ileocystoplastyka.</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: konsensus ekspertów Źródło finansowania: brak danych</p>
	<p>Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2010 rok</p>	<p>Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu. Wytyczne nie precyzują, które z podanych leków są lekami pierwszego wyboru, a które mogą być stosowane w kolejnych liniach leczenia.</p> <p>Leki stosowane w pęcherzu nadreaktywnym (OAB)/nadreaktywności wypieracza (DO):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● leki przeciwmuskarynowe (tolterodyna, trospium, solifenacyna, darifenacyna, propanatolina, atropina, hiosciamina). Konieczne są dalsze badania w celu określenia, które leki powinny być używane w terapii pierwszego, drugiego i trzeciego rzutu. Żaden z powszechnie stosowanych leków przeciwmuskarynowych (darifenacyna, fesoterodyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna i trospium) nie jest idealnym lekiem w leczeniu pierwszego rzutu u wszystkich chorych z OAB/DO. Optymalne leczenie powinno być zindywidualizowane zależnie od chorób współistniejących pacjenta, przyjmowanych przez niego innych leków oraz profilu farmakologicznego poszczególnych leków.</li> <li>● leki oddziałujące na kanały błonowe (antagoniści wapnia: leki otwierające kanały potasowe);</li> <li>● leki o działaniu mieszanym (oksybutynina, propiweryna, dicyklomina, flawoksat);</li> <li>● leki przeciwdepresyjne (imipramina, duloksetyna);</li> <li>● antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, terazosyna, tamsulosyna);</li> <li>● antagoniści receptorów beta-adrenergicznych (terbutalina (beta-2), salbutamol (beta-2), YM-178 (mirabegron) (beta-3));</li> <li>● inhibitory PDE-5- w leczeniu LUTS/OAB u mężczyzn (sildenafil, taladafil, wardenafil);</li> <li>● inhibitory COX (indometacyna, flurbiprofen);</li> <li>● toksyny: toksyna botulinowa (w zaburzeniach neurogennych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), toksyna botulinowa (w zaburzeniach idiopatycznych, wstrzykiwana w ścianę pęcherza), kapsaicyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo), resiniferatoksyna (w zaburzeniach neurogennych, podawana dopęcherzowo).</li> <li>● inne leki (baklofen, dokanałowo);</li> <li>● hormony (estrogeny, desmopresyna, w przypadku mikcji nocnych; należy zachować ostrożność z powodu ryzyka hiponatremii, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku.</li> </ul> <p>Metodyka przygotowania publikacji: implementowane wytyczne EAU Źródło finansowania: brak danych</p>

## II linia farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu II linia farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Solifenacyna</li> <li>▪ Tolterodyna /niska skuteczność/</li> <li>▪ Fesoterodyna</li> <li>▪ Oksybutynina (brak rejestracji we wskazaniu pęcherz nadreaktywny, rejestracja jedynie w pęcherzu neurogennym, ponadto w dawkach skutecznych wywołuje nasilone objawy uboczne, skuteczność w pęcherzu nadreaktywnym jest niewielka)”</li> </ul>	„Mirabegron stałby się jedyną opcją II linii leczenia farmakologicznego, tym samym wypełniłby lukę braku opcji terapeutycznej po niepowodzeniu uprzedniego leczenia lekami antycholinergicznymi.”	„Tolterodyna czy oksybutynina, ale w rzeczywistości z uwagi na mniejszą skuteczność wymagają większych dawek i kojarzenia z innymi lekami, więc sumarycznie może są nawet droższe od mirabegronu”	„Jeśli uznamy, że mirabegron ma być stosowany po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia lekami antymuskarynowymi, to obecnie brak najskuteczniejszej technologii farmakologicznej stosowanej w Polsce w tym wskazaniu.  Drugą technologią ale zabiegową w przypadku niepowodzenia w Polsce po leczeniu antycholinergicznymi lekami zespołu OAB, jest stosowanie toksyny botulinowej podawanej we wstrzyknięciach dopęcherzowo”.	„Z opcji farmakologicznych polscy eksperci oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne zalecają podawanie głównie leków antymuskarynowych takich jak: solifenacyna, fesoterodyna, oksybutynina, tolterodyna, trospium, darifenacyna. Dodatkowo zespół ekspertów z prof. Radziszewskim jako przewodniczącym w 2014 roku wskazał mirabegron jako opcję II linii – po niepowodzeniu leczenia/ braku tolerancji terapii lekami antymuskarynowymi.”
<b>Dr med. Piotr Maciukiewicz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii (woj. małopolskie)	„I postępowanie zachowawcze – modyfikacje stylu życia, terapie behawioralne, fizykoterapia; II farmakoterapia – leki antymuskarynowe, desmopresyna, leki adrenergiczne; III wlewki dopęcherzowe”	„Zastąpione zostanie leczenie środkami antymuskarynowymi.”	„Leczenie zachowawcze – modyfikacja stylu życia, terapie behawioralne, fizykoterapia.”	„Najskuteczniejsze jest leczenie lekami adrenergicznymi – mirabegron”.	„Brak rekomendacji Polskiego Towarzystwa Urologicznego, brak rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Lek dostępny na rynku od 2013 – istnieją wskazania oparte na wynikach prac klinicznych.”  <b>Komentarz AOTM:</b> wydane rekomendacje PTU 2010 i EAU 2013 przedstawiono w rozdz. 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu
<b>Prof. dr hab. med. Piotr Radziszewski</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii (woj. mazowieckie)	„Aktualnie u chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, w których nie były one skuteczne lub nie były tolerowane nie stosuje się farmakoterapii – chorzy nie są leczeni. U części chorych zastosować można procedury takie jak iniekcje z toksyny botulinowej, jednak terapia taka powinna być stosowana, w	„Mirabegron zastąpi brak aktywnego leczenia, u wszystkich chorych, którzy nie mają przeciwwskazań do jego stosowania i wyraża zgodę na taką terapię.”	„ Nie dotyczy. Aktualnie brak terapii.”	„Obecnie jedyną technologią a co za tym idzie najskuteczniejszą jest mirabegron. Referencje w pytaniu 10.”	„Jedynym rekomendowanym rodzajem farmakoterapii w tym wskazaniu (II linia po lekach antymuskarynowych) jest mirabegron. W 2014 roku zostały opracowane polskie wytyczne dotyczące leczenia OAB, które precyzyjnie opisują zasady leczenia OAB, z podziałem na linie leczenia. W zagranicznych wytycznych zazwyczaj nie jest precyzowane

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	przypadku, gdy nie ma już możliwości leczenia farmakologicznego."				w jakiej kolejności powinny być stosowane leki, jednak w wytycznych NICE rekomendowano stosowanie mirabegronu w ocenianym wskazaniu (National Institute of Health and Clinical Excellence Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder 2013)."

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w zespole pęcherza nadreaktywnego

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Solifenacyna	Vesicare 10 mg, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215584	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	111,63	128,21	79,74	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym	30%	72,39
	Vesicare 5 mg, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215553		111,63	124,58	39,87		30%	96,67
Tolterodyna	Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	5909991055271		28,08	36,53	36,53		30%	10,96
	Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 kaps.	5909991035235		12,96	18,14	18,14		30%	5,44
	Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 kaps.	5909991035549		27	35,4	35,4		30%	10,62
	Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 kaps.	5909991023485		13,07	18,25	18,25		30%	5,48
	Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 kaps.	5909991023522		27	35,4	35,4		30%	10,62
	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	60 szt.	5909991008642		30,95	39,87	39,87		30%	11,96
	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	5909991008666		30,95	39,87	39,87		30%	11,96
	Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	5909991008680		61,91	76,01	76,01		30%	22,8
	Uroflow 1, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648559		15,25	18,78	9,3		30%	12,27
	Uroflow 2, tabl. powł., 2 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648641		16,05	21,38	18,61		30%	8,35

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 września 2014 r.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla mirabegronu w leczeniu osób dorosłych z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi w analizie wnioskodawcy wskazano placebo. Zestawienie kluczowych argumentów, którymi wnioskodawca uzasadnił komparatora przedstawia tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo (brak leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Zgodnie z zapisami zawartymi we wniosku refundacyjnym, mirabegron miałby zostać objęty refundacją w II linii farmakoterapii objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, po uprzednim udokumentowanym leczeniu przynajmniej dwoma różnymi lekami antymuskarynowymi, przy czym co najmniej jeden z nich powinien być lekiem o długim czasie półtrwania, dlatego też leki z tej grupy nie stanowią dla niego komparatorów, co potwierdza rekomendacja wydana przez NICE w 2013 roku oraz Zalecenia Polskich Ekspertów z 2014 roku”;</li> <li>• „(...) mirabegron charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania niż leki antymuskarynowe, w związku z czym, mając na uwadze złożoną etiologię choroby, może stanowić cenną opcję dla chorych nie odpowiadających na terapię lekami antymuskarynowymi zastosowanymi w I linii”;</li> <li>• „Wytyczne kliniczne oraz rekomendacje dotyczące finansowania zawierają również informację o terapii inwazyjnej (m.in. toksyna botulinowa typu A czy neurostimulacja), która jest zalecana u tych chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zachowawcze oraz farmakoterapię. Na podstawie tej informacji można wnioskować, że terapia inwazyjna również nie będzie stanowiła komparatora dla mirabegronu, ponieważ powinna być rozważana po wyczerpaniu możliwości leczenia farmakologicznego”;</li> <li>• „(...) aktualnie w praktyce klinicznej nie istnieje aktywny komparator dla mirabegronu w analizowanej populacji docelowej”;</li> <li>• „Biorąc pod uwagę fakt, że u części chorych leczonych w I linii lekami antymuskarynowymi leczenie to jest nieskuteczne bądź związane z występowaniem działań niepożądanych oraz ze względu na brak opcji farmakoterapii II linii, zasadnym jest wykonanie porównania mirabegronu względem braku leczenia”.</li> </ul>	Wybór zasadny mając na uwadze wnioskowane wskazanie - patrz komentarz pod tabelą.

#### **Komentarz analityków Agencji:**

- W analizie klinicznej wskazano, iż wnioskowane wskazanie to II linia farmakoterapii (...) po uprzednim udokumentowanym leczeniu przynajmniej dwoma różnymi lekami antymuskarynowymi, przy czym co najmniej jeden z nich powinien być lekiem o długim czasie półtrwania”, jednocześnie wskazanie wnioskowane brzmi następująco „II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi”. Należy jednak zaznaczyć, iż ostatecznie do oceny skuteczności włączono badania po niepowodzeniu leczenia terapią lekami antymuskarynowymi, bez wyszczególniania ile leków brał wcześniej pacjent;
- w II linii leczenia pęcherza nadreaktywnego u pacjentów uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden produkt leczniczy (stan zgodny z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 września 2014 r.);
- terapia inwazyjna (tj. iniekcje toksyny botulinowej typu A) nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w pęcherzu nadreaktywnym (stan zgodny z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 września 2014 r.);
- odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie mirabegronu w II linii terapii (tj. po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi lub wystąpieniu działań niepożądanych) pęcherza nadreaktywnego (AUA 2014 r. i Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014 r) lub w przypadku nietrzymania moczu (wytyczne NICE 2013 r. oraz EAU 2013 r.), zatem założenie wnioskodawcy, iż leki antymuskarynowe nie stanowią komparatora dla technologii wnioskowanej jest prawidłowe, jakkolwiek należy podkreślić, iż wskazanie wnioskowane jest zawężone w stosunku do wskazania zarejestrowanego, które brzmi następująco: „objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i/lub nietrzymania moczu spowodowanego nagłymi parciem, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego”;
- eksperci poproszeni przez AOTM o przekazanie opinii wskazali, iż „z opcji farmakologicznych polscy eksperci oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne zalecają podawanie głównie leków antymuskarynowych takich jak: solifenacyna, fesoterodyna, oksybutynina, tolterodyna, tropsium, darifenacyna. Dodatkowo zespół ekspertów z prof. Radziszewskim jako przewodniczącym w 2014 roku wskazał mirabegron jako opcję II linii – po niepowodzeniu leczenia/ braku tolerancji terapii lekami antymuskarynowymi” – prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski, KK w dziedzinie Urologii. Zdaniem dra med. Piotra Maciukiewicza (KW w dziedzinie

urologii, woj. małopolskie) obecnie w Polsce stosowane jest leczenie zachowawcze, farmakoterapia (leki antymuskarynowe, desmopresyna i leki adrenergiczne) oraz wlewki dopęcherzowe. W opinii prof. dra hab. med. Piotra Radziszewskiego (KW w dziedzinie urologii dla woj. mazowieckiego) aktualnie w Polsce „(...) u chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, w których nie były one skuteczne lub nie były tolerowane nie stosuje się farmakoterapii – chorzy nie są leczeni. U części chorych zastosować można procedury takie jak iniekcje z toksyny botulinowej, jednak terapia taka powinna być stosowana, w przypadku, gdy nie ma już możliwości leczenia farmakologicznego”, zaś „jedynym rekomendowanym rodzajem farmakoterapii w tym wskazaniu (II linia po lekach antymuskarynowych) jest mirabegron. W 2014 roku zostały opracowane polskie wytyczne dotyczące leczenia OAB, które precyzyjnie opisują zasady leczenia OAB, z podziałem na linie leczenia. W zagranicznych wytycznych zazwyczaj nie jest precyzowane w jakiej kolejności powinny być stosowane leki, jednak w wytycznych NICE rekomendowano stosowanie mirabegronu w ocenianym wskazaniu (*National Institute of Health and Clinical Excellence Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder 2013*).”

Biorąc pod uwagę powyższe wybór placebo jako komparatora należy uznać za zasadny.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w dniu 17.04.2014 r. przeprowadził wyszukiwanie badań wtórnych w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), The Cochrane Library oraz CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*), w wyniku którego do AKL włączono 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo mirabegronu w populacji osób dorosłych z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego: *Caremel 2014, Cui 2014, Leone 2014, Maman 2014, Rossanese 2014, Sacco 2014, Bridgeman 2013 i Sanford 2013*.

Ponieważ nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego, do którego włączone byłyby wyłącznie badania pierwotne oceniające skuteczność MIR z wyszczególnieniem II linii leczenia, postanowiono włączyć wszystkie odnalezione przez wnioskodawcę przeglądy systematyczne do AWA ale wyłącznie dla przedstawienia oceny bezpieczeństwa (przy założeniu, że linia podania MIR nie ma wpływu na częstość występowania działań niepożądanych) w formie opisowej.

Z włączonych przeglądów systematycznych wynika, iż MIR jest dobrze tolerowany. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla grup MIR i PLC jest podobna, z czego większość o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie MIR są: nadciśnienie, zakażenie dróg moczowych, suchość w jamie ustnej, zaparcia, ból głowy oraz tachykardia.

MIR posiada najlepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do PLC i leków antymuskarynowych (wnioski autorów przeglądów *Maman 2014* i *Sacco 2014*) i korzystniejszy profil tolerancji niż leki antymuskarynowe (wnioski autorów przeglądu *Rossanese 2014*). Wnioski autorów przeglądu *Sacco 2014*, w ramach którego przedstawiono wyniki analizy zbiorczej z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* dotyczące zdarzeń niepożądanych takich jak: zatrzymanie moczu oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe sugerują, iż w grupie pacjentów przyjmujących MIR, częstość występowania obu typów zdarzeń jest porównywalna do częstości ich występowania w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wnioski autorów przeglądu *Bridgeman 2014* wskazują, iż MIR może być niewłaściwą opcją terapeutyczną dla chorych z ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem (tj. ciśnienie skurczowe  $\geq 180$  mm Hg, ciśnienie rozkurczowe  $\geq 100$  mm Hg) lub tachykardią. Długookresowe (52 tyg.) badanie *TAURUS* potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa mirabegronu (wniosek autorów przeglądu *Bridgeman 2014*). Wnioski autorów przeglądu *Maman 2014* (nieujęte w tabeli poniżej), wskazują, iż mirabegron wykazuje podobną skuteczność w zmniejszaniu liczby mikcji/dobę, zmniejszaniu epizodów nietrzymania moczu/dobę i zmniejszaniu liczby naglących nietrzymań moczu co większość leków antymuskarynowych, z wyjątkiem solifenacyny 10 mg, która wykazała istotnie



statystycznie większą skuteczność w zmniejszaniu liczby mikcji/dobę i zmniejszaniu liczby nagłych nietrzymań moczu, ponadto MIR jest też lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie przeglądów systematycznych w dniu 10.09.2014 r., w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo mirabegronu w II linii leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u osób dorosłych w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim w bazach PubMed (via Medline), Embase (via Ovid), The Cochrane Library oraz Trip Database, a także na stronach internetowych agencji HTA (m.in. NICE, INAHTA, CADTH, AHRQ). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań wtórnych, które powinny zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy, stąd uznano strategię wyszukiwania wnioskodawcy za wystarczająco czułą (wyszukiwanie wnioskodawcy aktualne na dzień złożenia wniosku).

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mirabegronu w leczeniu objawów OAB u dorosłych, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych: *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* – dostęp przez *Ovid* i *The Cochrane Library*. Przeszukano także rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe FDA, EMA i URPL. W analizie wnioskodawcy data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 17.04.2014 r..

Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję w dniu 10.09.2014 r. potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie na dzień złożenia wniosku. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych na dzień złożenia wniosku. Zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane po dacie złożenia wniosku – *Kuo 2014*, jednakże nie podano w nim osobno wyników skuteczności dla II linii leczenia MIR w OAB (ponad 50% osób w nim uczestniczących przyjmowało MIR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii farmakologicznej). Założono, że linia podania MIR nie ma wpływu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych i postanowiono włączyć to badanie do analizy bezpieczeństwa.

Źródło: *Kuo 2014*

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi”;</li> <li>„Do analizy bezpieczeństwa włączano badania niezależnie od linii leczenia (założono, że linia leczenia nie będzie miała znaczącego wpływu na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych)”</li> </ul>	„Niezgodna z (...) kryteriami włączenia, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu”	Brak uwag.
Interwencja	„Mirabegron w dawce 50 mg/dobę w postaci tabletek doustnych”	Inna niż wymieniona w wierszu „Kryteria włączenia”	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Placebo (brak leczenia)”;</li> <li>„W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator (placebo) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie ew. można wykonać porównanie pośrednie”;</li> <li>„Brak, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy”; „w przypadku badań dotyczących długiego okresu obserwacji włączano pojedyncze ramiona (MIR w dawce 50 mg)”</li> </ul>	„Inne niż (...) [przypis AOTM: obok wymienione (w przypadku badań do porównania pośredniego i badań jednoramiennych kryterium to nie będzie uwzględniane)”	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	„Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa”	„Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa”	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa),</li> <li>• badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa),</li> <li>• badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji - nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora)”</li> </ul>	„Opisy przypadków, opracowania poglądowe”	Kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim”,</li> <li>• „Włączano jedynie publikacje pełnotekstowe a dane nieopublikowane oraz dodatkowe dane uwzględniano jedynie dla tych badań, które zostały włączone do analizy”,</li> <li>• „Włączone zostaną dodatkowo inne publikacje (także opracowania wtórne) zawierające dodatkowe dane do włączonych do analizy badań pierwotnych”</li> </ul>	„Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski”	Zgodnie z Wytycznymi AOTM.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją porównujących mirabegron z placebo:

w okresie obserwacji 12 tygodni:

- *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*), *Nitti 2013b*, *SCORPIO* (publikacje *Khullar 2013a* i *Khullar 2013b*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*), *Yamaguchi 2014*

oraz w okresie obserwacji 52 tygodni:

- *RCT TAURUS* (publikacja *Chapple 2013a*).

Włączono też jedno badanie eksperymentalne nierandomizowane – *Otsuki 2013*.

Celem uzupełnienia AKL o dane niezawarte w ww. publikacjach, do analizy wnioskodawcy włączono też publikacje Raport STA i *Nitti 2013c* (dodatkowe wyniki dla badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *Yamaguchi 2014*), publikację *Nitti 2014* (dodatkowe wyniki dla badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *TAURUS*) oraz publikację *Wagg 2014* (dane dot. bezpieczeństwa w podgrupach w wieku min. 65 lat i min. 75 lat z badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* oraz *TAURUS*) a także raport PSUR.

Do analizy skuteczności wnioskodawcy włączono wyłącznie badania, w których MIR podawany był w II linii leczenia OAB tj. *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013b* – wyniki analizy *post-hoc* w podgrupie wyodrębnionej na podstawie otrzymywania wcześniej leczenia antymuskarynowego i w przypadkach przerwania tej terapii z powodu nietolerancji lub braku skuteczności) oraz skumulowane wyniki z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (dane z publikacji Raport STA 2013 dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni), a także badanie *Otsuki 2013*.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 10.09.2014 r. zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (do oceny bezpieczeństwa) opublikowaną po dacie złożenia wniosku – *Kuo 2014*. Odnalezioną publikację włączono do oceny bezpieczeństwa.

Postanowiono nie przedstawiać w ramach AWA – ocena bezpieczeństwa, badania *Nitti 2013b* włączonego przez wnioskodawcę do analizy bezpieczeństwa, ze względu na kryteria włączenia do tego badania. Populację docelową stanowili mężczyźni w wieku  $\geq 45$  lat, u których występowały objawy z dolnego odcinka dróg moczowych, najprawdopodobniej spowodowane przez rozrost gruczołu krokowego. Ponadto

charakterystyka populacji ostatecznie włączonej do tego badania jest podana w publikacji źródłowej i w AKL bardzo ogólnie. Nie można zatem jednoznacznie stwierdzić, czy populacja w tym badaniu miała zespół pęcherza nadreaktywnego czy byli to mężczyźni np. z przerostem gruczołu krokowego, który był przyczyną wystąpienia „objawów z dolnego odcinka dróg moczowych”.

Podobne wnioski wyciągają autorzy AKL, gdzie na str. 163 analizy stwierdzono, że „chorzy ci mogli mieć zespół pęcherza nadreaktywnego, jednak nie podano dokładnych informacji na ten temat”.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

II linia farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa</b>				
<p><b>SCORPIO</b> (<i>Khullar 2013a i Khullar 2013b oraz raport STA 2013 (dane dot. skuteczności); Nitti 2013c, Nitti 2014, Wagg 2014 (dane dot. bezpieczeństwa)</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Global Development, Inc.</p>	<p>- wieloośrodkowe (189 w Europie i Azji), - liczba ramion: 4 ramienne, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego (run-in) podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC; następnie 12 tyg. okresu leczenia, - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>• mirabegron 100 mg/dzień</li> <li>• tolterodyna ER 4 mg</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku <math>\geq 18</math> r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;</li> <li>• średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>• co najmniej trzy epizody parcia naglącego, z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;</li> <li>• dozwolone zastosowanie induktorów CYP3A4, diuretyków pętlowych, alfa- blokerów i inh bitorów 5alfa – reduktazy jeśli chory brał długoterminowo tą samą dawkę, która nie uległa zmianie w ciągu miesiąca przed wejściem do badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;</li> <li>• kobiety karmiące piersią lub w ciąży, planujące zajść w ciążę w trakcie badania, aktywne seksualnie, a nie praktykujące wysoce niezawodnych metod antykoncepcji (u kobiet w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego wykonany w czasie screeningu musiał być ujemny);</li> <li>• obecność klinicznie istotnego utrudnienia/przeszkody odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu (według uznania badacza);</li> <li>• znaczne wysiłkowe nietrzymanie moczu lub z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego), gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;</li> <li>• obecność cewnika na stałe lub samocewnikowanie przerywane;</li> <li>• neuropatia cukrzycowa;</li> <li>• ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe <math>\geq 180</math> mm Hg i/lub</li> <li>• średnie ciśnienie rozkurczowe <math>\geq 110</math> mm Hg);</li> <li>• potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych;</li> <li>• przewlekłe zapalenie takie jak: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie pęcherza moczowego, radioterapia w obrębie miednicy w przeszłości;</li> <li>• choroba nowotworowa narządów miednicy obecnie lub w przeszłości;</li> <li>• niekontrolowana jaskra z wąskim kątem przesączania;</li> <li>• retencja żołądkowa lub moczu;</li> <li>• ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>• ostre rozdęcie okrężnicy;</li> <li>• miastenia lub inne schorzenie, które w opinii badacza uniemożliwia stosowanie leków antymuskarynowych;</li> <li>• znana lub przypuszczalna nadwrażliwość na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe mirabegron, inne leki z grupy agonistów receptorów beta-3-adrenergicznych lub któregośkolwiek inny nieaktywny składnik badanego leku;</li> <li>• otrzymywanie leczenia niefarmakologicznego w tym terapii elektrostymulacji (program</li> </ul>	<p><u>Uwzględnione punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena skuteczności w podgrupie chorych leczonych w II linii (średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu oraz średnia zmiana częstości mikcji)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>ćwiczenia pęcherza lub mięśni dna miednicy, który rozpoczęto ponad 30 dni przed wejściem do badania mógł być kontynuowany);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB lub zabronionych leków (antymuskarynowe/przeciwskurczowe, CYP2D6, leków o wąskim indeksie terapeutycznym [tiorydazyna, flekainid i propafenon], silnych inhibitorów CYP3A4, antybiotyków/ przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, antyarytmicznych lub cisaprydu, metoklopramidu, nefazodonu);</li> <li>•leczenie dowolnym lekiem lub urządzeniem w ramach badania klinicznego w ciągu 30 dni (90 dni w Wielkiej Brytanii) przed okresem screeningu;</li> <li>•obecność schorzenia klinicznie istotnego, które w opinii badacza uniemożliwia udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo: 494</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień: 493</li> <li>• mirabegron100 mg/dzień: 496</li> <li>• tolterodyna ER 4 mg: 495</li> </ul> <p>Wyniki dla dawek MIR innych niż 50 mg nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia. Aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna, jednak wyniki dla niej nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ ich ocena nie była celem badania, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia.</p>	
<p><b>ARIES</b> (Nitti 2013a, oraz raport STA 2013 (dane dot. skuteczności); Nitti 2013c, Nitti 2014, Wagg 2014 (dane dot. bezpieczeństwa))</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<p>- wieloośrodkowe (132 ośrodki w USA i Kanadzie), - liczba ramion: 3, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego (run-in) podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC; następnie 12 tyg. okresu leczenia, - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>• mirabegron 100 mg/dzień</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat, u których występowały objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;</li> <li>•średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>•co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3-dniowego okresu czasu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•obecność klinicznie istotnego wysiłkowego nietrzymania moczu lub nietrzymania moczu z przyczyn mieszanych - wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;</li> <li>•obecność stałego cewnikowania;</li> <li>•potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych;</li> <li>•przewlekły stan zapalny;</li> <li>•kamica pęcherza moczowego;</li> <li>•radioterapia w obrębie miednicy w wywiadzie;</li> <li>•choroba nowotworowa narządów w obrębie miednicy obecnie lub w wywiadzie;</li> <li>•ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe <math>\geq 180</math> mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe <math>\geq 110</math> mm Hg);</li> <li>•przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB, których stosowania nie można zaprzestać w sposób bezpieczny w czasie skryningu do badania.</li> </ul>	<p><u>Uwzględnione punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ocena skuteczności (epizody nietrzymania moczu w ciągu doby) – uwzględniono na podstawie <i>Raportu STA</i>;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo: 454</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień: 442</li> <li>• mirabegron 100 mg/dzień: 433</li> </ul> <p>Wyniki dla dawki 100 mg nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ nie spełniły zdefiniowanych kryteriów włączenia.</p>	
<p><b>CAPRICORN</b> (Herschorn 2013a oraz raport STA 2013 (dane dot. skuteczności); Nitti 2013c, Nitti 2014, Wagg 2014 (dane dot. bezpieczeństwa))</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<p>- wieloośrodkowe (151 ośrodków - 56 z Europy i 95 z Ameryki Północnej), - liczba ramion: 3, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego (run-in) podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC; następnie 12 tyg. okresu leczenia, - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo</li> <li>• mirabegron 25 mg/dzień</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy <math>\geq 18</math> r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;</li> <li>• średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>• co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w stopniu 3 lub 4 w 5-cio stopniowej skali), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu wypełniania dzienniczka mikcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia całkowita objętość moczu w ciągu doby <math>&gt;3000</math> ml w okresie uzupełniania dzienniczka mikcji;</li> <li>• wysiłkowe nietrzymanie moczu lub mieszane nietrzymanie moczu tj. wysiłkowe lub z parcia naglącego, gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo: 433</li> <li>• mirabegron 25 mg/dzień: 432</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień: 440</li> </ul> <p>Wyniki dla dawki 25 mg nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ nie spełniły zdefiniowanych kryteriów włączenia.</p>	<p><u>Uwzględnione punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena skuteczności (epizody nietrzymania moczu w ciągu doby) – uwzględniono na podstawie Raportu STA;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC</p>
<p><b>Otsuki 2013</b> (badanie prospektywne, nierandomizowane)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>- liczba ośrodków: brak danych - liczba ramion: 3 - <u>nierandomizowane, prospektywne,</u> - okres obserwacji: 8 tygodni - typ hipotezy: nd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MIR 50 mg/dzień – nowo zdiagnozowani;</li> <li>• MIR 50 mg/dzień – oporni na wcześniejsze leczenie antymuskarynowe;</li> <li>• leki atymuskarynowe – grupa kontrolna</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 50</math> r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego;</li> <li>• co najmniej jeden epizod parcia naglącego co najmniej raz w tygodniu;</li> <li>• co najmniej 2 punkty w skali intensywności nagłego parcia na mocz (OABSS);</li> <li>• brak prawidłowej odpowiedzi na leczenie lekami antymuskarynowymi w wywiadzie (grupa S – opornych na wcześniejsze leczenie antymuskarynowe).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wysiłkowe nietrzymanie moczu;</li> <li>• rak gruczołu krokowego;</li> <li>• rak pęcherza moczowego;</li> <li>• kamienie w pęcherzu moczowym;</li> <li>• infekcje dróg moczowych;</li> <li>• śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego;</li> <li>• wielomocz (więcej niż 3 l moczu na dzień);</li> <li>• objętość zalegającego moczu po mikcji większa lub równa 100ml.</li> </ul>	<p><u>Uwzględnione punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena skuteczności dla grupy chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (zmiana wyniku kwestionariusza OABSS, jakość życia wg IPSS-QOL oraz objętość moczu zalegającego po mikcji);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa dla wszystkich grup łącznie</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MIR 50 mg/dzień – nowo zdiagnozowani: 52</li> <li>MIR 50 mg/dzień – oporni na wcześniejsze leczenie antumuskarynowe: 45</li> <li>leki atymuskarynowe – grupa kontrolna: 27</li> </ul> <p>Wyniki dla grupy nowozdiagnozowanych i grupy kontrolnej nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ nie spełniły zdefiniowanych kryteriów włączenia.</p>	
<b>Badania włączone do analizy bezpieczeństwa</b>				
<p><b>DRAGON</b> (Chapple 2013b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<p>- <u>badanie II fazy</u>, - wielośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków), - liczba ramion: 6, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego (run-in) podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC; następnie 12 tyg. okresu leczenia, - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo</li> <li>mirabegron 25 mg/dzień</li> <li>mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>mirabegron 100 mg/dzień</li> <li>mirabegron 200 mg/dzień</li> <li>tolterodyna ER 4 mg/dzień</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku co najmniej 18 lat, u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;</li> <li>średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w stopniu 3 lub 4 w 5-cio stopniowej skali), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu wypełniania dzienniczka mikcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klinicznie istotne zatkanie odpływu pęcherza;</li> <li>istotna objętość moczu zalegającego po mikcji (&gt;200 ml);</li> <li>nietrzymanie moczu, w którym decydującym czynnikiem był wysiłek;</li> <li>stosowanie cewników na stałe lub przerywanego samocewnikowania;</li> <li>neuropatia cukrzycowa;</li> <li>objawowa infekcja dróg moczowych, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu moczowym, radioterapia w obrębie jamy miednicy lub wcześniejsza lub aktualna choroba nowotworowa narządów w obrębie miednicy;</li> <li>przeciwwskazania do stosowania leków antymuskarynowych;</li> <li>terapia nielekowa, w tym elektrostymulacja (trening pęcherza lub ćwiczenie mięśni dna miednicy, które rozpoczęto co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem udziału w badaniu mogły być kontynuowane);</li> <li>zastosowanie innych leków stosowanych w leczeniu nietrzymania moczu;</li> <li>wiadoma lub przypuszczalna nadwrażliwość na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe, mirabegron,</li> <li>laktację lub jakkolwiek składnik tych leków;</li> <li>klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa (w tym zaburzenia zapisu EKG) lub choroba naczyń mózgowych;</li> <li>jakiegokolwiek stan mający wpływ na brak możliwości udziału chorego w badaniu (w ocenie badacza).</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo: 166</li> <li>mirabegron 25 mg/dzień: 167</li> <li>mirabegron 50 mg/dzień: 167</li> <li>mirabegron 100 mg/dzień: 168</li> <li>mirabegron 200 mg/dzień: 166</li> </ul>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC</p>

## II linia farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• tolterodyna ER 4 mg/dzień:85</li> </ul> <p>Wyniki dla dawek innych niż 50 mg nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia. Aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna, jednak wyniki dla niej nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ ich ocena nie była celem badania, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia.</p>	
<p><b>Kuo 2014</b> (Kuo 2014, <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043666">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043666</a>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe (67 ośrodków na Tajwanie, w Korei, Chinach i Indiach), - liczba ramion: 3, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia, - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>• tolterodyna ER 4 mg/dzień</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•chorzy u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 12 tygodni przed włączeniem do okresu <i>run-in</i> w wieku 18 lat (Chiny, Indie) lub 20 lat (Korea, Tajwan);</li> <li>•średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>•średnio <math>\geq 1</math> epizod parcia naglącego, z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu wypełniania dzienniczka mikcji</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nietrzymanie moczu, w którym decydującym czynnikiem był wysięk;</li> <li>•zakażenia dróg moczowych, kamica dróg moczowych, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, nawracające infekcje dróg moczowych w wywiadzie,</li> <li>•potwierdzona PVR <math>\geq 100</math> ml lub klinicznie istotna choroba powodująca opór w dolnych drogach moczowych,średnia dobową objętość moczu <math>&gt;300</math> ml (mierzona podczas 3-dniowego okresu wypełniania dzienniczka mikcji),</li> <li>•niepoddające się kontroli nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej <math>\geq 180</math> mm Hg lub rozkurczowe <math>\geq 110</math> mm Hg,</li> <li>•puls <math>\geq 110</math> /min. lub <math>&lt;50</math>/min.,</li> <li>•obecność stałego cewnikowania lub samodzielne czasowe cewnikowanie;</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo: 377</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień: 372</li> <li>• tolterodyna ER 4 mg/dzień: 377</li> </ul>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC</p>
<p><b>SYMPHONY</b> (Abrams 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<p>- <u>badanie II fazy</u>, - liczba ośrodków: wieloośrodkowe (b.d. na temat liczby ośrodków), - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia; - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•placebo</li> <li>•mirabegron 25 mg/dzień</li> <li>•mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>•solifenacyna 2,5 mg/dzień</li> <li>•solifenacyna 5 mg/dzień</li> <li>•solifenacyna 10 mg.dzień</li> <li>•solifenacyna 2,5 mg/dzień+mirabegron 25 mg/dzień</li> </ul>	<p><b>W badaniu selekcja chorych została przeprowadzona wieloetapowo. Dla każdego z 3 etapów selekcji przedstawiono oddzielne kryteria włączenia i wykluczenia chorych.</b></p> <p><b>Wizyta pierwsza – screening:</b></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>•indeks masy ciała między 18 a 35 kg/m<sup>2</sup> oraz całkowita masa ciała między 50 a 95 kg;</li> <li>•świadoma zgoda na udział we wszystkich procedurach wiążących się z udziałem w badaniu zatwierdzona przez niezależną komisję etyczną;</li> <li>•chęć oraz zdolność chorego do prawidłowego wypełniania dzienniczka mikcji i kwestionariuszy oraz do pomiaru sił i zapisu sił vitalnych w domu w określonych punktach czasowych przy użyciu sprzętu dostarczanego przez personel biorący udział w badaniu;</li> <li>•objawy OAB (nietrzymanie moczu, naglące parcie, częste oddawanie moczu) od co</li> </ul>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC</p>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•solifenacyna 2,5 mg/dzień+mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>•solifenacyna 5 mg/dzień+mirabegron 25 mg/dzień</li> <li>•solifenacyna 5 mg/dzień+mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>•solifenacyna 10 mg/dzień+mirabegron 25 mg/dzień</li> <li>•solifenacyna 10 mg/dzień+mirabegron 50 mg/dzień</li> </ul>	<p>najmniej 3 miesiącey.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•ciąża, karmienie piersią oraz planowane próby poczęcia w trakcie trwania badania;</li> <li>•obecność klinicznie istotnej przeszkody podpęcherzowej z ryzykiem zatrzymania moczu (w ocenie badacza);</li> <li>•objętość moczu zalegającego po mikcji (&gt;150 ml);</li> <li>•obecność klinicznie istotnego wysiłkowego nietrzymania moczu lub nietrzymania moczu z przyczyn mieszanych - wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;</li> <li>•nadreaktywność wypieracza z przyczyn neurologicznych;</li> <li>•obecność stałego cewnikowania lub samodzielne czasowe cewnikowanie;</li> <li>•neuropatia cukrzycowa;</li> <li>•przewlekłe zakażenie tj., śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu, radioterapia miednicy w wywiadzie, nowotwory narządów miednicy obecnie lub w wywiadzie;</li> <li>•zabiegi w obrębie dolnych dróg moczowych lub w dolnym obszarze miednicy w wywiadzie (z wyjątkiem cystoskopii);</li> <li>•podawanie leków dopęcherzowo w czasie ostatnich 12 miesięcy (m.in. toksyna botulinowa);</li> <li>•niekontrolowana jaskra, retencja w drogach moczowych lub żołądka, ciężka postać wrzodziejącego zespołu jelita grubego lub choroby Crohna, ostre rozdęcie okrężnicy, miastenia grasicy lub inne przypadki, które uniemożliwiają zastosowanie leków antycholinergicznych;</li> <li>•istotnie kliniczne choroby sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed screeningiem;</li> <li>•terapię niefarmakologiczną włączając terapię elektrostymulującą (z wyjątkiem programu ćwiczenia pęcherza lub ćwiczeń mięśni dna miednicy, które zostały rozpoczęte więcej niż 30 dni przed screeningiem);</li> <li>•terapia lekami przeznaczonymi do leczenia OAB lub lekami zabronionymi do stosowania;</li> <li>•znana lub podejrzana nadwrażliwość na solifenacyd, mirabegron lub inne składniki stosowanego leku;</li> <li>•choroby neurologiczne lub wady mające znaczący wpływ na funkcje pęcherza;</li> <li>•ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe <math>\geq</math> 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe <math>\geq</math> 110 mm Hg);</li> <li>•udział w innym badaniu lub stosowaniu terapii jakimkolwiek lekiem lub urządzeniem stosowanym w badaniu w ciągu 30 dni (90 dni w Wielkiej Brytanii) lub w innym terminie określonym przez przepisy lokalne w przypadku gdy byłby dłuższy przed skryningiem.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Wizyta 2 – okres run-in z PLC</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•spełnianie wszystkich kryteriów włączenia oraz niespełnianie żadnego kryterium wykluczenia obowiązującego przy pierwszej wizycie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>•objawy zakażenia układu moczowego (liczba bakterii w moczu&gt;100 000 kolonii bakterii [cfu/m]). Chory może zostać włączony do badania w przypadku skutecznego wyleczenia zakażenia układu moczowego (wynik ujemny na obecność bakterii w moczu potwierdzony wynikami badań laboratoryjnych), jednak chory musi zostać powtórnie przebadany podczas wizyty przed skryningiem wcześniej niż 28 dni przed drugą wizytą;</p> <p>•wydłużenie odcinka QT &gt;450 msec lub ryzyko zespołu długiego QT (obecność zespołu długiego QT w wywiadzie rodzinnym, hipokaliemia) lub stosowanie leków używanych w leczeniu zespołu długiego QT;</p> <p>•stężenie kreatyniny w surowicy &gt;150 µmol/l lub 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia AST lub ALT lub 3-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia GGTP oceniane w badaniach przesiewowych za wartość istotną klinicznie w wartościach laboratoryjnych.</p> <p style="text-align: center;"><b>Wizyta 3 – przed randomizacją do grup</b></p> <p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•spełnianie wszystkich kryteriów włączenia oraz niespełnianie żadnego kryterium wykluczenia obowiązującego przy pierwszej wizycie;</li> <li>•średnia częstość m kcji większa lub równa 8 w ciągu doby w trakcie prowadzenia 3-dniowego dzienniczka mikcji (z wykluczeniem epizodów nietrzymania moczu);</li> <li>•co najmniej jeden epizod parcia naglącego (stopień 3 lub 4), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 24-godzinne go okresu notowania informacji dot. m kcji.</li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3 000 ml podczas okresu notowania informacji dot. mikcji;</li> <li>•ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg).</li> </ul> <p><b><u>Liczebność grup:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•placebo:81</li> <li>•mirabegron 25 mg/dzień: 77</li> <li>•mirabegron 50 mg/dzień:78</li> <li>•solifenacyna 2,5 mg/dzień: 79</li> <li>•solifenacyna 5 mg/dzień: 156</li> <li>•solifenacyna 10 mg.dzień: 78</li> <li>•solifenacyna 2,5 mg/dzień+mirabegron 25 mg/dzień: 149</li> <li>•solifenacyna 2,5 mg/dzień+mirabegron 50 mg/dzień: 149</li> <li>•solifenacyna 5 mg/dzień+mirabegron 25 mg/dzień: 144</li> <li>•solifenacyna 5 mg/dzień+mirabegron 50 mg/dzień: 153</li> <li>•solifenacyna 10 mg/dzień+mirabegron 25 mg/dzień: 81</li> <li>•solifenacyna 10 mg/dzień+mirabegron 50 mg/dzień: 81</li> </ul> <p>Wyniki dla dawek MIR innych niż 50 mg oraz dla innych substancji czynnych nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia.</p>	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Yamaguchi 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma, Inc.</p>	<p>- wielośrodkowe (b.d. na temat liczby ośrodków), - liczba ramion: 3, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - okres obserwacji: 16 tygodni: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (<i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia oraz 2 tygodnie okresu obserwacji; - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>• tolterodyna 4 mg/dzień</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku co najmniej 20 lat, u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 24 tygodni;</li> <li>• średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;</li> <li>• co najmniej jeden epizod parcia naglącego na dobę i/lub co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu na dobę, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dotyczących m kcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dotyczących mikcji;</li> <li>• zdiagnozowane wysiłkowe nietrzymanie moczu;</li> <li>• objętość zalegającego moczu po mikcji co najmniej 100ml w czasie pomiaru przed badaniem.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo: 368</li> <li>• mirabegron 50 mg/dzień: 369</li> <li>• tolterodyna 4 mg/dzień: 368</li> </ul> <p>Aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna, jednak wyniki dla niej nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ ich ocena nie była celem badania, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia.</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC</p>
<p><b>TAURUS</b> (Chapple 2013a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Global Development, Inc.</p>	<p>- wielośrodkowe: 306 ośrodków (Europa, USA, Kanada, Afryka Południowa, Australia i Nowa Zelandia), - liczba ramion: 3, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 52 tygodnie leczenia, - typ hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mirabegron 50 mg/dzień</li> <li>• mirabegron 100 mg/dzień</li> <li>• tolterodyna ER 4 mg/dzień</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku powyżej 18 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;</li> <li>• średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;</li> <li>• co najmniej trzy epizody parcia naglącego (stopień 3 lub 4), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety karmiące piersią lub w ciąży, planujące zajść w ciążę w trakcie badania, aktywne seksualnie, a nie praktykujące wysoce niezawodnych metod antykoncepcji. U kobiet w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego (stężenie gonadotropiny kosmówkowej w surowicy) wykonany w czasie screeningu musiał być ujemny);</li> <li>• obecność klinicznie istotnej przeszkody podpęcherzowej z ryzykiem zatrzymania moczu (w ocenie badacza);</li> <li>• znaczne wysiłkowe nietrzymanie moczu lub z nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego), gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;</li> <li>• obecność cewna ka na stałe lub samocewnikowanie przerywane;</li> </ul>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC</p>

## II linia farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropatia cukrzycowa;</li> <li>• potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych, przewlekłe zapalenie takie jak: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie pęcherza moczowego, radioterapia w obrębie miednicy w przeszłości, choroba nowotworowa narządów miednicy obecnie lub w przeszłości;</li> <li>• niekontrolowana jaskra z wąskim kątem przesączania, retencja żołądkowa lub moczu, ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ostre rozdęcie okrężnicy, miastenia lub inne schorzenie, które w opinii badacza uniemożliwia stosowanie leków antymuskarynowych;</li> <li>• otrzymanie leczenia nefarmakologicznego w tym terapii elektrostymulacji (program ćwiczenia pęcherza lub mięśni dna miednicy, który rozpoczęto ponad 30 dni przed wejściem do badania mógł być kontynuowany);</li> <li>• przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB;</li> <li>• znana lub przypuszczalna nadwrażliwość na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe mirabegron, inne leki z grupy agonistów receptorów beta-3-adrenergicznych lub któregośkolwiek inny nieaktywny składnik badanego leku;</li> <li>• obecność schorzenia klinicznie istotnego, które w opinii badacza uniemożliwia udział w badaniu;</li> <li>• leczenie dowolnym lekiem lub urządzeniem w ramach badania klinicznego w ciągu 30 dni (90 dni w Wielkiej Brytanii z wyjątkiem badania klinicznego NCT00689104) przed okresem screeningu;</li> <li>• łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;</li> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy &gt;150 µmol/l lub 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia AST lub ALT lub 3-krotne przekroczenie górnej granicy normy stężenia gammaglutamylotransferazy oceniane w badaniach screeningowych, przez badacza za wartość istotną klinicznie w wartościach laboratoryjnych;</li> <li>• ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg);</li> <li>• nieprawidłowe EKG, które wyklucza chorego z badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mirabegron 50 mg/dzień: 812 (populacja włączona do analizy bezpieczeństwa, która przyjęła chociaż jedną dawkę leku)</li> <li>• mirabegron 100 mg/dzień: 820</li> <li>• tolterodyna ER 4 mg/dzień: 812</li> </ul> <p>Wyniki dla dawek innych niż 50 mg nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia. Aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna, jednak wyniki dla niej nie zostały uwzględnione w AKL, ponieważ ich ocena nie była celem badania, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia.</p>	

Tabela 12. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrótowo używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Skala parcia naglącego</b>	<p>Skala parcia naglącego wykorzystana w badaniach włączonych do AKL, klasyfikowała odczucie parcia naglącego przez pacjenta (ang. <i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i>, PPIUS) na 4 stopnie. Maksymalna liczba punktów wynosi 4. Im większa liczba punktów, tym bardziej nasilone jest odczuwanie przez pacjenta parcia naglącego.</p> <p>Odczucia pacjenta:  0 – brak parcia, brak poczucia konieczności opróżnienia pęcherza moczowego, opróżnienie pęcherza moczowego do tej pory miało miejsce z przyczyn innych niż parcie naglące  1 – parcie lekkiego stopnia, możliwość odroczenia mikcji tak długo, jak będzie to konieczne, bez poczucia niepewności o niekontrolowane opróżnienie pęcherza,  2 – umiarkowane parcie, możliwość chwilowego odroczenia mikcji przez krótki czas, bez poczucia niepewności o niekontrolowane opróżnienie pęcherza,  3 – silne parcie, niemożność odroczenia mikcji i konieczność natychmiastowego skorzystania z toalety  4 – parcie naglące, opróżnienie pęcherza moczowego przed dotarciem do toalety.</p> <p>Źródło: Cartwright 2011</p>
<b>Kwestionariusz OABSS</b> (ang. <i>overactive bladder symptoms scores</i> )	<p>Kwestionariusz OABSS przeznaczony jest dla chorych z objawami OAB. Za pomocą odpowiedzi na 4 pytania zamknięte pozwala na samoocenę częstości 4 objawów: częstomoczu w ciągu dnia, częstomoczu w ciągu nocy, parcia naglącego oraz nietrzymania moczu z parcia naglącego. Wynikiem kwestionariusza jest suma wyników 4 ww. objawów. Suma punktów świadczy pośrednio o nasileniu dolegliwości; wyższy wynik oznacza wysoką częstość występowania objawów choroby. W publikacji Gotoh 2011 podano, że minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 3 punkty. Dane dotyczyły chorych na OAB, w większości kobiet wcześniej nieleczonych z tego powodu. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.</p> <p>Źródło: Gotoh 2011</p>
<b>Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty</b> (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> )	<p>Kwestionariusz IPSS jest narzędziem przeznaczonym do samooceny nasilenia objawów spowodowanych przez łagodny rozrost gruczołu krokowego. Składa się łącznie z 8 pytań: 7 pytań dotyczy objawów, 1 pytania dotyczy jakości życia chorego. Suma wyników określa nasilenie objawów. Suma punktów świadczy pośrednio o nasileniu dolegliwości, im większa suma punktów tym dolegliwości są większe. W publikacji NICE 2012 podano informację, że minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 3 punkty. Dane przedstawiono dla dorosłych mężczyzn z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych. Okres obserwacji wynosił od 3 do 12 miesięcy</p> <p>Źródło: NICE 2010</p>
<b>Objętość moczu zalegającego po mikcji</b>	<p>Brak jest jednoznacznych wytycznych co do klinicznie znamiennej objętości moczu zalegającego. Na podstawie publikacji Radziszewski 2013 wskazano na wartość 100 ml jako graniczną dla klinicznie nieistotnego zalegania moczu.</p> <p>Źródło: Radziszewski 2013</p>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę JADAD a wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE. Ocenę badania nierandomizowanego prospektywnego dokonano na podstawie skali NICE.

Poszczególne RCT włączone do AWA otrzymały wg oceny wnioskodawcy następującą punktację w skali JADAD:

- *ARIES*: 5/5,
- *CAPRICORN*: 3/5 (odjęto 2 punkty: za brak opisu metody randomizacji i brak opisu metody zaślepienia),
- *DRAGON*: 3/5 (odjęto 2 punkty: za brak opisu metody randomizacji i brak opisu metody zaślepienia),
- *Kuo 2014*: 5/5 – ocena wg AOTM,
- *SCORPIO*: 5/5,
- *SYMPHONY*: 5/5,
- *Yamaguchi 2014*: 5/5,
- *TAURUS*: 5/5.

Badanie nierandomizowane prospektywne *Otsuki 2013* – skala NICE: 5/8 (odjęto 3 punkty za brak informacji o liczbie ośrodków, brak jasnego zdefiniowania punktów końcowych oraz brak informacji, czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno).

W hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji wszystkie badania zostały sklasyfikowane jako IIA (tj. poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

#### Wiarygodność wewnętrzna w ocenie AOTM:

- alokacja pacjentów do grup w badaniach RCT polegała na randomizacji. Badanie *Otsuki 2013* nie było randomizowane,
- wszystkie badania RCT zostały opisane jako podwójnie zaślepienie. Dla 2 badań (*CAPRICORN*, *DRAGON*) nie podano opisu metody zaślepienia,
- we wszystkich badaniach RCT testowano hipotezę *superiority*,
- wszystkie badania RCT zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych,
- we wszystkich badaniach RCT zastosowano analizę ITT (ang. *intention-to-treat analysis*) w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa, zaś w odniesieniu do oceny skuteczności we wszystkich badaniach wykorzystano analizę ITT, z wyjątkiem badań *Yamaguchi 2014* i *TAURUS*, gdzie wykorzystano analizę PP (ang. *per-protocol analysis*),
- w każdym z badań opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badania, z podziałem na poszczególne grupy, z wyjątkiem badania *Kuo 2014*, gdzie podano jedynie liczebności,
- stopień utraty pacjentów z badania i jej przyczyny były podobne w porównywanych grupach, z wyjątkiem badania *Otsuki 2013*, gdzie odnotowano rozbieżności pomiędzy grupą M (nowozdiagnozowani) i grupą S (oporni na leczenie antymuskarynowe) w odsetku osób utraconych z badania i w przyczynach utraty. Dla badania *SYMPHONY* podano łącznie dla wszystkich interwencji i ramion stopień utraty pacjentów z badania, stąd nie można wnioskować czy w ramieniu mirabegronu stopień utraty pacjentów różnił się w porównaniu do innych ramion,
- grupy porównywane w poszczególnych badaniach były porównywalne klinicznie i demograficznie; największe różnice (tj. przekraczające 10 punktów procentowych liczby pacjentów pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach włączonych do AKL) dotyczą badania *CAPRICORN*, gdzie w poszczególnych ramionach (PLC i MIR 50 mg) różni się odsetek pacjentów z poszczególnymi typami OAB – np. odsetek z OAB z nietrzymaniem moczu z parcia naglącego w ramieniu MIR wynosi 38,5% a w ramieniu PLC – 28,2%,
  - w publikacji *Khullar 2013b* – analiza *post hoc* z RCT *SCORPIO* i *Khullar 2013a* - podano zbiorczo wejściową charakterystykę osób w podgrupach (tj. bez podziału na osoby leczone wcześniej lekami antymuskarynowymi w ramieniu MIR i osobno w ramieniu PLC oraz na osoby nieleczone wcześniej lekami antymuskarynowymi w ramieniu MIR i osobno w ramieniu PLC), co nie pozwala wnioskować jaka była rzeczywista charakterystyka osób leczonych MIR/PLC w II linii tj. po niepowodzeniu leczenia lekami antymuskarynowymi,
  - w publikacji *Raport STA*, z której ekstrahowano skumulowane dane do oceny skuteczności AKL, nie podano charakterystyki osób włączonych do analizy subpopulacji osób leczonych uprzednio lekami antymuskarynowymi,
  - badanie *Otsuki 2013* jest badaniem nieporównawczym (brak grupy kontrolnej), stąd wyniki skuteczności przedstawiono jedynie dla porównania wartości początkowej i końcowej w okresie obserwacji 4 i 8 tygodni, natomiast wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich chorych leczonych MIR

(zdiagnozowanych po raz pierwszy i wcześniej nieleczonych lekami antymuskarynowymi, jak i leczonych wcześniej),

wnioskowana technologia to MIR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, zaś włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy badania nie charakteryzują MIR pod tym względem. Trzy z 8 włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy RCT to badania rejestracyjne, stąd można przypuszczać, że w tych badaniach interwencją był MIR o przedłużonym uwalnianiu, natomiast brak jest informacji o innych badaniach włączonych do AKL.

Wiarygodność zewnętrzna w ocenie AOTM (możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany):

- wśród badań włączonych do przeglądu były badania przeprowadzone w polskiej populacji (częściowo), jednakże nie podano odrębnych wyników dla tej subpopulacji. Większość populacji z badań włączonych do AWA to osoby rasy białej, jednakże w badaniu *Yamaguchi 2014* brała udział „populacja japońska”, natomiast w badaniu *Otsuki 2013* rasa populacji włączonej nie została doprecyzowana. W badaniu *CAPRICORN* w ramieniu MIR i PLC ok. 90% stanowiła rasa kaukaska, zaś w badaniu *Kuo 2014* większość osób najprawdopodobniej (brak szczegółowej charakterystyki) była rasy żółtej. We wszystkich badaniach zdecydowaną większość stanowiły kobiety (tj. od ok 90% - badanie *DRAGON* do ok. 40% - badanie *SCORPIO*), z wyjątkiem badania *Otsuki 2013*, gdzie większość osób była płci męskiej,
- dawkowanie leku w badaniach włączonych do AWA było zgodne z zaleceniami w ChPL leku Betmiga. Wątpliwości budzi sposób opisanie dawkowania w badaniu *Otsuki 2013*, sugerujący, iż nie wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MIR 50 mg/dobę, jednakże w przeglądzie systematycznym *Leone 2014* dawkowanie doprecyzowano jako 50 mg/dobę,
- wnioskowana technologia obejmuje dwie prezentacje leku tj. 50 mg i 25 mg. Wg ChPL Betmiga dawka 25 mg/dobę jest wskazana u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby u osób, które nie przyjmują inhibitorów CYP3A, zaś u osób, które przyjmują inhibitory CYP3A dawka 25 mg/dobę jest wskazana w przypadkach łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek oraz łagodnych zaburzeń czynności wątroby. W ramach AKL nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 25 mg/dobę u tych pacjentów.

Ograniczenia jakości badań włączonych do AWA wymienione przez wnioskodawcę:

- „w większości włączonych do analizy publikacji wyniki dotyczące skuteczności nie były analizowane w podgrupach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, w związku z czym analiza skuteczności mirabegronu względem placebo jest ograniczona do kilku punktów końcowych, dla których dostępne były dane dla chorych poddanych terapii w II linii farmakoterapii”;
- „nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia chorych z objawami OAB poddanych terapii mirabegronem w II linii farmakoterapii”;
- „nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwa byłaby rzetelna ocena skuteczności praktycznej mirabegronu w populacji docelowej”;
- „w badaniu *Otsuki 2013* nie przedstawiono jednoznacznego opisu sposobu dawkowania mirabegronu, w związku z czym istnieje niepewność co do tego, czy wszyscy uczestnicy badania czy też większość z nich była poddana terapii mirabegronem w dawce 50 mg na dobę.”

Komentarz AOTM: w uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca twierdzi, iż: „Opis w metodyce badania *Otsuki 2013* nie jest w pełni precyzyjny, jednak uwzględniając informacje zawarte w streszczeniu, rozdziale dotyczącym metod przeprowadzenia badania oraz dyskusji można wnioskować, że chorzy stosowali lek w dawce zgodnej z zalecaną tj. 50 mg/dobę, a co 2 tygodnie musieli zgłaszać się na wizyty w celu otrzymania leków na kolejne 14 dni, co dla części chorych było kłopotliwe. Fakt, iż dawkowanie było stosowane raz na dobę potwierdza opis badania *Otsuki 2013* zamieszczony we włączonym do analizy przeglądzie systematycznym *Leone 2014*.” Agencja akceptuje takie wytłumaczenie, jakkolwiek ograniczenia wymienione przez wnioskodawcę pozostały bez zmian w uzupełnionych wersjach analiz.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach AKL przeprowadzono jakościową syntezę wyników, która była czytelna i przejrzysta, przeprowadzono także ilościową syntezę wyników (metaanalizę), w której przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do przeglądu.

Ocena heterogeniczności 6 RCT z okresem obserwacji 12 tygodni wykazała wysoką homogeniczność pod kątem średniego wieku pacjentów, zastosowanej interwencji oraz metodyki badań (randomizacja, zaślepienie, punktacja w skali JADAD); średnią homogeniczność pod kątem liczby chorych włączonych do poszczególnych badań, odsetka mężczyzn, typu OAB – nietrzymania moczu z parcia naglącego, wcześniejszego leczenia farmakologicznego OAB i liczby ośrodków. Wykazano niską homogeniczność pod kątem typów OAB: nietrzymania moczu z przyczyn mieszanych i parcia naglącego z częstomoczem

(znaczące różnice w odsetkach pacjentów, dodatkowo w badaniu SYMPHONY zastosowano odmienny sposób definiowania OAB). Wyniki dla badania TAURUS z okresem obserwacji 52 tygodni przedstawiono oddzielnie. Przy wykonywaniu metaanaliz korzystano z modelu efektów stałych (gdy stwierdzono wysoką homogeniczność wyników) oraz modelu efektów losowych (gdy stwierdzono niską homogeniczność tj. gdy  $I^2 > 50\%$ ). Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

Ocenie heterogeniczności nie zostało poddane badanie Otsuki 2013, ze względu na odrębną metodykę (badanie nierandomizowane, prospektywne).

Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat istotności klinicznej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu i częstości mikcji na dobę (zadeklarowano brak odpowiednich danych).

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji 12 tygodni z RCT SCORPIO – publikacja Khullar 2013b oraz skumulowane wyniki z RCT ARIES, SCORPIO i CAPRICORN (Raport STA 2013), u osób leczonych mirabegronem w II linii leczenia OAB w porównaniu z placebo.

Dane dotyczące skuteczności były raportowane dla następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu/dobę z RCT SCORPIO,
- średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu/dobę (wynik skumulowany z 3 RCT),
- średnia zmiana liczby mikcji/dobę z RCT SCORPIO,
- średnia zmiana liczby mikcji/dobę (wynik skumulowany z 3 RCT).

Przedstawiono także wyniki skuteczności z nierandomizowanego prospektywnego badania Otsuki 2013 z okresem obserwacji 4-8 tygodni, w którym raportowano dane dotyczące skuteczności dla ramienia MIR 50 mg/dobę u osób opornych na wcześniejsze leczenie antymuskarynowe dla następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana wyniku kwestionariusza OABSS w czasie 4 i 8 tygodni,
- średnia zmiana jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL w czasie 4 i 8 tygodni,
- średnia zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji w czasie 4 tygodni.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji 12 tygodni z RCT SCORPIO u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi

Punkt końcowy		Średnia skorygowana (SD#)				MD (95% CI)
		MIR	N	PLC	N	
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu/dobę (analiza FAS-I*)	Osoby, u których przerwano wcześniejsze leczenie z powodu jego niewystarczającej skuteczności	<b>-1,63 (2,15)</b>	<b>105</b>	<b>-0,87 (2,12)</b>	<b>112</b>	<b>-0,76 (-1,32<sup>^</sup>; -0,19)</b>
	Osoby, u których przerwano wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku	-1,53 (2,12)	50	-1,29 (2,10)	46	-0,24 (-1,09 <sup>^</sup> ; 0,61 <sup>^</sup> )
	<b>Ogółem##</b>	<b>-1,48 (1,92)</b>	<b>164</b>	<b>-1,0 (1,94)</b>	<b>167</b>	<b>-0,48 (-0,90; -0,06)</b>
Zmiana częstości mikcji w ciągu doby (analiza FAS**)	Osoby, u których przerwano wcześniejsze leczenie z powodu jego niewystarczającej skuteczności	<b>-1,62 (2,53)</b>	<b>160</b>	<b>-1,03 (2,52)</b>	<b>159</b>	<b>-0,59 (-1,15<sup>^</sup>; -0,04)</b>
	Osoby, u których przerwano wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku	-1,72 (2,58)	65	-0,95 (2,56)	68	-0,77 (-1,64; 0,09 <sup>^</sup> )
	<b>Ogółem##</b>	<b>-1,74 (2,48)</b>	<b>240</b>	<b>-1,06 (2,47)</b>	<b>238</b>	<b>-0,68 (-1,12; -0,25<sup>^</sup>)</b>

\*Analiza FAS-I (ang. *full analysis set incontinence*) – analiza wystąpienia danego punktu końcowego u pacjentów, u których raportowano przynajmniej 1 epizod nietrzymania moczu w czasie 3 dni prowadzenia dzienniczka mikcji przy włączeniu do badania (*baseline*); \*\*Analiza FAS (ang. *full analysis set*) – analiza wystąpienia danego punktu końcowego u pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku/placebo na etapie podwójnie zaślepionym i u których raportowano przynajmniej jeden pomiar mikcji w czasie 3 dni prowadzenia dzienniczka mikcji przy włączeniu do badania (*baseline*) i przynajmniej jeden pomiar po włączeniu do badania (*post-baseline*); #SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe obliczone przez wnioskodawcę na podstawie podanego w publikacji źródłowej Khullar 2013b błędu standardowego (SE, and. *standard error*) pomnożonego przez pierwiastek z liczby chorych ( $SD = SE \times \sqrt{N}$ ); ##Liczba osób ogółem, u której wystąpił dany punkt końcowy nie jest równa sumie liczby osób, u których przerwano leczenie z powodu jego niewystarczającej skuteczności i niskiej tolerancji leku, gdyż pacjenci zgłaszali też przerwanie leczenia „z innych przyczyn” – dane dla tej subpopulacji nie zostały przedstawione w publikacji źródłowej Khullar 2013b i w AKL; <sup>^</sup>przedstawiono dane za publikacją Khullar 2013b, które nieznacznie odbiegały od przedstawionych przez wnioskodawcę.



We włączonym do przeglądu badaniu SCORPIO zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę niż w grupie otrzymującej placebo. Ponadto wykazano, że zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się ze skorygowanym średnim zmniejszeniem o 1,48 epizodu nietrzymania moczu na dobę w stosunku do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie placebo uzyskano skorygowane średnie zmniejszenie o 1 epizod nietrzymania moczu na dobę w stosunku do wartości wyjściowych

W badaniu SCORPIO wykazano także, iż zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej częstości mikcji w ciągu doby niż w grupie otrzymującej placebo. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się ze skorygowanym średnim zmniejszeniem o 1,74 częstości mikcji w ciągu doby pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnią wizytą, podczas gdy w grupie placebo wykazano skorygowane średnie zmniejszenie o 1,06 częstości mikcji w ciągu doby pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnią wizytą.

Poniżej przedstawiono skumulowane wyniki analizy skuteczności terapii mirabegronem w II linii leczenia OAB w porównaniu do placebo w okresie obserwacji 12 tygodni pochodzące z 3 RCT: ARIES, SCORPIO i CAPRICORN (Raport STA 2013).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji 12 tygodni – wynik skumulowany z 3 RCT

Punkt końcowy	Średnia (SD <sup>^</sup> )				MD (95% CI)
	MIR	N	PLC	N	
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu/dobę	-1,49 (1,98)	506	-0,92 (1,98)	518	-0,57 (-0,81; -0,33)
Zmiana częstości mikcji w ciągu doby	-1,67 (2,57)	688	-0,93 (2,57)	704	-0,74 (-1,01; -0,47)

<sup>^</sup>SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe obliczone przez wnioskodawcę na podstawie podanego w publikacji źródłowej Khullar 2013b błędu standardowego (SE, and. *standard error*) pomnożonego przez pierwiastek z liczby chorych (SD=SE×√N)

We włączonym do przeglądu *Raporcie STA*, w którym dostępne były skumulowane wyniki analizy zbiorczej pochodzące z 3 RCT: ARIES, SCORPIO i CAPRICORN dotyczące skuteczności terapii mirabegronem w porównaniu do placebo u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w okresie obserwacji 12 tygodni, podanie mirabegronu wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę niż w grupie otrzymującej placebo.

Ponadto dane z *Raportu* dowodzą, iż zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej częstości mikcji w ciągu doby niż w grupie otrzymującej placebo.

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności z nierandomizowanego prospektywnego badania *Otsuki 2013* z okresem obserwacji 4-8 tygodni, w którym raportowano dane dotyczące skuteczności dla ramienia MIR 50 mg/dobę u osób opornych na wcześniejsze leczenie antymuskarynowe (N=45).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji 4-8 tygodni z badania *Otsuki 2013* u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Wartość początkowa	Wartość końcowa	p
			Średnia (SD)	Średnia (SD)	
Częstość oddawania moczu (wynik kwestionariusza OABSS)	Współczynnik częstości oddawania moczu ogółem	4 tyg.	8,6 (2,92)	7,02 (3,48)	p<0,01
		8 tyg.	8,6 (2,92)	6,8 (3,41)	p<0,01
	Współczynnik częstości oddawania moczu w ciągu dnia	4 tyg.	0,97 (0,5)	0,79 (0,55)	p<0,05
		8 tyg.	0,97 (0,5)	0,77 (0,62)	p<0,05
	Współczynnik częstości oddawania moczu w nocy	4 tyg.	2,3 (0,8)	2,19 (0,82)	bd
		8 tyg.	2,3 (0,8)	2,22 (0,79)	p<0,05
	Współczynnik częstości oddawania moczu w nocy u mężczyzn	4 tyg.	2,8 (0,67)	2,4 (0,79)	p<0,05
		8 tyg.	2,8 (0,67)	2,3 (0,8)	p<0,05
Naglące parcie na mocz (wynik kwestionariusza OABSS)		4 tyg.	2,97 (1,41)	2,26 (0,82)	p<0,01
		8 tyg.	2,97 (1,41)	2,13 (1,36)	p<0,01
Nietrzymanie moczu z parcia naglącego (wynik kwestionariusza OABSS)		4 tyg.	2,28 (1,66)	1,81 (1,64)	p<0,05
		8 tyg.	2,28 (1,66)	1,74 (1,57)	p<0,01

Punkt końcowy	Okres	Wartość początkowa	Wartość końcowa	p
Średnia zmiana jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL	4 tyg.	4,68 (1,14)	4,02 (1,4)	p<0,01
	8 tyg.	4,68 (1,14)	3,9 (1,63)	p<0,05
Zmiana objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji [ml]	4 tyg.	26,2 (25,74)	31,3 (27,57)	p=0,14

Analiza danych dotyczących skuteczności MIR 50 mg/dobę u osób wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi z nierandomizowanego prospektywnego badania *Otsuki 2013* z okresem obserwacji 4-8 tygodni wykazała istotne statystycznie zmniejszenie uzyskanej wartości końcowej wyniku kwestionariusza OABSS względem wartości początkowej w zakresie częstości oddawania moczu, naglącego parcia na mocz i nietrzymania moczu z parcia naglącego. Zmiany te jednak nie były istotne klinicznie (przyjmuje się, że minimalna klinicznie istotna różnica w wyniku kwestionariusza OABSS wynosi 3 punkty – patrz rozdz. 3.3.1.3. *Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy*). Wynik końcowy kwestionariusza OABSS dla częstości oddawania moczu w nocy w okresie obserwacji 4 tygodni był nieistotnie statystycznie niższy od wartości początkowej.

Odnotowano istotne statystycznie średnie obniżenie wyniku kwestionariusza IPSS-QOL, świadczące o wzroście jakości życia w porównaniu do wartości początkowej, w okresie obserwacji 4 i 8 tygodni, która jednak nie była istotna klinicznie (przyjmuje się, że minimalna klinicznie istotna różnica w wyniku kwestionariusza IPSS-QOL wynosi 3 punkty – patrz rozdz. 3.3.1.3. *Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

Zanotowano nieistotny statystycznie wzrost względem wartości początkowej średniej objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji w okresie obserwacji 4 tygodni. Ta niekorzystna dla MIR zmiana nie była istotna klinicznie (przyjęto wartość 100 ml jako graniczną dla klinicznie nieistotnego zalegania moczu – patrz rozdz. 3.3.1.3. *Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniono bezpieczeństwo MIR:

- w okresie obserwacji 8 tygodni na podstawie nierandomizowanego badania prospektywnego *Otsuki 2013*,
- w okresie obserwacji 12 tygodni: na podstawie RCT *ARIES* (publikacje *Nitti 2013a* i *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacje *Herschorn 2013* i *Raport STA 2013*), *DRAGON* (publikacje *Chapple 2013b* i *Raport STA 2013*), *SCORPIO* (publikacje *Khullar 2013a* i *Raport STA 2013*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*), *Yamaguchi 2014* (publikacje *Yamaguchi 2014* i *Raport STA 2013*) oraz skumulowanych wyników z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Nitti 2013c* i *Nitti 2014*),
- 52 tygodni (na podstawie RCT *TAURUS*).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano bez względu na linię leczenia, zakładając, że linia leczenia nie wpływa znacząco na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 8 tygodni**

Na podstawie badania *Otsuki 2013* oceniono bezpieczeństwo MIR w okresie obserwacji 8 tygodni. Analiza bezpieczeństwa w tym badaniu w okresie obserwacji 8 tygodni obejmowała wszystkich chorych leczonych MIR (zdiagnozowanych po raz pierwszy i wcześniej nieleczonych lekami antymuskarynowymi, jak i leczonych wcześniej), a jej wyniki w AWA przedstawiono w formie opisowej.

W trakcie 8 tygodniowego okresu obserwacji, działania niepożądane odnotowano u 8,4% pacjentów (w tym 2 przypadki suchości w jamie ustnej i po jednym przypadku: palpacji, zawrotów głowy najprawdopodobniej o charakterze ośrodkowym (ang. *vertigo*), bólów głowy, bezsenności, bolesnego oddawania moczu, wzrostu PVR, zapalenia pęcherza moczowego, niedowładu lewej nogi i zaburzenia erekcji).

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla tych punktów końcowych, dla których zanotowano >1 przypadek ich wystąpienia w którymkolwiek z dwóch ramion badania. Wyniki nieujęte w tabeli omówiono pod tabelą.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni – zgony i działania niepożądane

Punkt końcowy		Badanie	MIR		PLC		OR / Peto OR (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
Zgony	Metaanaliza 3 RCT		0 (0,0%)	899	1 (0,1%)	913	Peto OR=0,14 (0,00; 6,99)
	Wynik skumulowany z 3 RCT		0 (0,0%)	1375	1 (0,1%)	1380	Peto OR=0,14 (0,003; 6,85)
<b>Działania niepożądane</b>							
Działania niepożądane ogółem		Metaanaliza 6 RCT	402 (20,1%)	2001	363 (18,1%)	2009	1,14 (0,97; 1,33)
Ciężkie działania niepożądane ogółem		Wynik skumulowany z 3 RCT	7 (0,5%)	1375	6 (0,4%)	1380	1,17 (0,39; 3,50)
Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem	DRAGON	10 (5,9%)	169	6 (3,6%)	169	1,71 (0,61; 4,81)
	Ból głowy	Metaanaliza 4 RCT	33 (2,1%)	1544	22 (1,4%)	1549	1,47 (0,60; 3,62)
	Zawroty głowy	DRAGON	6 (3,6%)	169	1 (0,6%)	169	6,18 (0,74; 51,93)
Zaburzenia w obrębie oka ogółem		DRAGON	2 (1,2%)	169	3 (1,8%)	169	0,66 (0,11; 4,02)
Zaburzenia serca	Zaburzenia serca	DRAGON	7 (4,1%)	169	1 (0,6%)	169	7,26 (0,88; 59,66)
	Arytmia nadkomorowa	Yamaguchi 2014	0 (0,0%)	379	1 (0,3%)	379	Peto OR=0,14 (0,003; 6,82)
	Blok prawej odnogi pęczka Hisa		0 (0,0%)	379	1 (0,3%)	379	Peto OR=0,14 (0,003; 6,82)
	Palpitacje		1 (0,3%)	379	0 (0,0%)	379	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)
	Zaburzenia rytmu zatokowego		1 (0,3%)	379	0 (0,0%)	379	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)
	Dodatkowe skurcze nadkomorowe		2 (0,5%)	379	3 (0,8%)	379	0,66 (0,11; 4,00)
	Dodatkowe skurcze komorowe		0 (0,0%)	379	2 (0,5%)	379	*Peto OR=0,14(0,01 ; 2,16)
	Tachykardia		1 (0,3%)	379	0 (0,0%)	379	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)
Ogółem	DRAGON		4 (2,4%)	169	4 (2,4%)	169	1,00 (0,25; 4,07)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Metaanaliza 4 RCT	66 (3,8%)	1754	63 (3,6%)	1759	1,05 (0,74; 1,49)
	Wzrost ciśnienia tętniczego	Yamaguchi 2014	0 (0,0%)	379	1 (0,3%)	379	Peto OR=0,14 (0,003; 6,82)
	Ogółem	DRAGON	14 (8,3%)	169	9 (5,3%)	169	1,61 (0,68; 3,82)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaparcia	Metaanaliza 2 RCT	17 (3,1%)	548	12 (2,2%)	548	1,43 (0,68; 3,03)
	Suchość w jamie ustnej	Metaanaliza 3 RCT	22 (2,1%)	1041	23 (2,2%)	1042	0,96 (0,53; 1,73)
	Pragnienie	Yamaguchi 2014	0 (0,0%)	379	2 (0,5%)	379	*Peto OR=0,14 (0,01; 2,16)
	Niestrawność	DRAGON	1 (0,6%)	169	1 (0,6%)	169	1,00 (0,06; 16,12)
	Nudności		2 (1,2%)	169	2 (1,2%)	169	1,00 (0,14; 7,18)
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu	CAPRICORN	0 (0,0%)	440	1 (0,2%)	433
PVR >300 ml w czasie ostatniej wizyty	1 (0,2%)	440		2 (0,5%)	433	0,49 (0,04; 5,43)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		DRAGON	6 (3,6%)	169	2 (1,2%)	169	3,07 (0,61; 15,45)
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	DRAGON	4 (2,4%)	169	9 (5,3%)	169	0,43 (0,13; 1,43)
	Wzrost ALAT	Yamaguchi 2014	9 (2,4%)	379	5 (1,3%)	379	1,82 (0,60; 5,48)
	Wzrost AspAT		6 (1,6%)	379	6 (1,6%)	379	1,00 (0,32; 3,13)
	Wzrost CPK we krwi		10 (2,6%)	379	14 (3,7%)	379	0,71 (0,31; 1,61)
	Podwyższony poziom GGTP	Metaanaliza 2 RCT	15 (2,7%)	548	11 (2,0%)	548	1,36 (0,63; 2,94)

Punkt końcowy	Badanie	MIR		PLC		OR / Peto OR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Wzrost ALP we krwi	Yamaguchi 2014	10 (2,6%)	379	10 (2,6%)	379	1,00 (0,41; 2,43)
		1 (0,3%)	379	0 (0,0%)	379	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)

\*Wynik przedstawiono zgodnie z obliczeniami Agencji, nieprawidłowo obliczone wartości w papierowej wersji analizy wnioskodawcy wynikały z nieprawidłowego zaokrąglenia. Wynik nie wpływa na wnioskowanie.

W okresie obserwacji 12 tygodni odnotowano 1 przypadek zgonu w ramieniu placebo w badaniu ARIES i żadnego przypadku zgonu w ramieniu MIR.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania MIR z PLC w okresie obserwacji 12 tygodni, bez względu na linię leczenia, wykazały, iż w żadnym punkcie końcowym częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupie leczonej MIR nie różniła się istotnie statystycznie od grupy otrzymującej placebo.

Zanotowano, że wśród działań niepożądanych nie wystąpiły ani w grupie MIR ani w grupie PLC: ciężkie działania niepożądane ogółem (metaanaliza 2 RCT), zaburzenia psychiczne (DRAGON), blok lewej odnogi pęczka Hisa, uderzenia gorąca i nieprawidłowy załamek T (Yamaguchi 2014).

Odnotowano, że **częściej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące działania niepożądane: działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia serca, palpacje serca, zaburzenia rytmu zatokowego i tachykardia, nadciśnienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, zaparcia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wzrost AIAT i podwyższony poziom GGTP, wzrost tętna.

Natomiast **rzadziej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące działania niepożądane: zaburzenia w obrębie oka ogółem, arytmia nadkomorowa i blok prawej odnogi pęczka Hisa, dodatkowe skurcze nadkomorowe i komorowe, wzrost ciśnienia tętniczego, suchość w jamie ustnej, pragnienie, zatrzymanie moczu, wystąpienie objętości moczu zalegającego po mikcji >300 ml w czasie ostatniej wizyty, zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu DRAGON, wzrost CPK we krwi.

**Z taką samą częstością** w obu ramionach występowały: zaburzenia naczyniowe ogółem, niestrawność i nudności oraz wzrost ALP i AspAT we krwi.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni – zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	MIR		PLC		OR / Peto OR (95% CI)	
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Zdarzenia niepożądane</b>							
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	Metaanaliza 6 RCT	1043 (52,1%)	2001	1055 (52,5%)	2009	0,98 (0,87; 1,12)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Metaanaliza 6 RCT	35 (1,7%)	2001	34 (1,7%)	2009	1,04 (0,65; 1,66)
	o ciężkim nasileniu (ogółem)	CAPRICORN	8 (1,8%)	440	16 (3,7%)	433	0,48 (0,20; 1,14)
	o ciężkim nasileniu	Wynik skumulowany z 3 RCT	48 (3,5%)	1375	52 (3,8%)	1380	0,92 (0,62; 1,38)
	o umiarkowanym nasileniu		238 (17,3%)	1375	241 (17,5%)	1380	0,99 (0,81; 1,20)
	o łagodnym nasileniu		361 (26,3%)	1375	365 (26,4%)	1380	0,99 (0,84; 1,17)
Zakażenie i infekcje	Zakażenie dróg moczowych	Metaanaliza 4 RCT	42 (2,9%)	1453	28 (1,9%)	1461	1,52 (0,94; 2,47)
	Zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodz. Escherichia	SYMPHONY	2 (2,6%)	78	2 (2,5%)	81	1,04 (0,14; 7,57)
	Zapalenie nosogardzieli	Metaanaliza 4 RCT	<b>59 (4,1%)</b>	<b>1 453</b>	<b>37 (2,5%)</b>	<b>1 461</b>	<b>1,63</b> <b>(1,07; 2,47)</b>
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		19 (2,2%)	882	20 (2,3%)	886	0,96 (0,51; 1,81)
	Zapalenie zatok	ARIES	9 (2,0%)	442	10 (2,2%)	453	0,92 (0,37; 2,29)
Zaburzenia ukł. immunologicznego - nadwrażliwość	Metaanaliza 3 RCT	51 (3,7%)	1375	54 (3,9%)	1380	0,95 (0,64; 1,40)	
Zaburzenia ukł. nerwowego	Ból głowy	Metaanaliza 4 RCT	45 (3,1%)	1453	44 (3,0%)	1461	1,03 (0,67; 1,56)
	Ból głowy (jako zdarzenie)	Wynik skumulowany z 3 RCT	47 (4,3%)	1375	43 (3,1%)	1380	1,10 (0,72; 1,68)

Punkt końcowy		Badanie	MIR		PLC		OR / Peto OR (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
	szczególnego zainteresowania)						
	Omdlenie/atak	Metaanaliza 3 RCT	0 (0,0%)	1375	2 (0,1%)	1380	Peto OR=0,13 (0,01; 2,13)
	Zawroty głowy	Metaanaliza 2 RCT	4 (0,8%)	518	2 (0,4%)	514	1,98 (0,36; 10,85)
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie	<i>SYMPHONY</i>	1 (1,3%)	78	0 (0,0%)	81	Peto OR=7,68 (0,15; 387,26)
	Jaskra (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)	Wynik skumulowany z 3 RCT	1 (0,1%)	1375	0 (0,0%)	1380	Peto OR=7,42 (0,15; 373,74)
Zaburzenia serca	Tachykardia	Metaanaliza 3 RCT	15 (1,6%)	960	7 (0,7%)	967	2,17 (0,88; 5,35)
	Arytmia serca (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)	Metaanaliza 3 RCT	33 (2,4%)	1375	20 (1,4%)	1380	1,67 (0,95; 2,92)
	Klinicznie istotne migotanie przedsionków	<i>SCORPIO</i>	2 (0,4%)	493	1 (0,2%)	494	2,01 (0,18; 22,22)
	Migotanie przedsionków	<i>ARIES</i>	1 (0,2%)	442	0 (0,0%)	453	Peto OR=7,58 (0,15; 381,88)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Metaanaliza 4 RCT	114 (7,8%)	1453	112 (7,7%)	1461	1,02 (0,78; 1,34)
	Nadciśnienie (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)	Metaanaliza 3 RCT	120 (8,7%)	1375	115 (8,3%)	1380	1,05 (0,80; 1,37)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Suchość w jamie ustnej	Metaanaliza 4 RCT	27 (1,9%)	1453	32 (2,2%)	1461	0,84 (0,50; 1,42)
	Zaparcia	Metaanaliza 2 RCT	11 (1,9%)	571	7 (1,2%)	575	1,56 (0,62; 3,93)
		Wynik skumulowany z 3 RCT	22 (1,6%)	1375	20 (1,4%)	1380	1,11 (0,60; 2,04)
	Biegunka	<i>ARIES</i>	10 (2,3%)	442	6 (1,3%)	453	1,73 (0,62; 4,79)
Nudności	<i>CAPRICORN</i>	6 (1,4%)	440	10 (2,3%)	433	0,59 (0,21; 1,62)	
Zaburzenia czynności wątroby (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)		Metaanaliza 3 RCT	21 (1,5%)	1375	17 (1,2%)	1380	1,24 (0,65; 2,37)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	<i>CAPRICORN</i>	4 (0,9%)	440	9 (2,1%)	433	0,43 (0,13; 1,41)
		Wynik skumulowany z 3 RCT	14 (1,0%)	1375	23 (1,7%)	1380	0,61 (0,31; 1,18)
	PVR >300 ml w czasie ostatniej wizyty	<i>SCORPIO</i>	1 (0,2%)	493	0 (0,0%)	494	Peto OR=7,40 (0,15; 373,14)
	Zmiana PVR o co najmniej 150 ml względem wartości wyjściowej	Wynik skumulowany z 3 RCT	4 (0,3%)	1375	10 (0,7%)	1380	0,40 (0,13; 1,28)
	Zatrzymanie moczu (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)	Metaanaliza 3 RCT	1 (0,1%)	1375	7 (0,5%)	1380	0,25 (0,05; 1,18)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Grypa	Metaanaliza 2 RCT	13 (2,3%)	571	9 (1,6%)	575	1,46 (0,62; 3,45)
	Zmęczenie	<i>SYMPHONY</i>	0 (0,0%)	78	1 (1,2%)	81	Peto OR=0,14 (0,003; 7,08)
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	Wydłużenie odstępu QT (na podstawie EKG)	<i>SYMPHONY</i>	0 (0,0%)	78	1 (1,2%)	81	Peto OR=0,14 (0,003; 7,08)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe		Metaanaliza 3 RCT	0 (0,0%)	1375	4 (0,3%)	1380	Peto OR=0,14 (0,02; 0,96)

Odnotowano, że wśród zdarzeń niepożądanych nie wystąpiły ani w grupie MIR ani w grupie PLC: tachykardia komorowa (*ARIES*), zdarzenia proarytmiczne (*CAPRICORN*), migotanie komór i częstoskurcz

komorowy typu *torsade de pointes* (ARIES), ciężkie nadciśnienie (ARIES), zależne od dawki zmiany ciśnienia tętniczego (ARIES), niestrawność (SYMPHONY), nagłe zatrzymanie moczu (ARIES, CAPRICORN), wystąpienie objętości moczu zalegającego po mikcji >300 ml w czasie ostatniej wizyty (ARIES), klinicznie istotne zmiany w ocenie czynności nerek (ARIES) oraz zaburzenia wyników badań laboratoryjnych pod postacią wydłużenia odstępu QTc (ARIES), skorygowane wydłużenie odstępu QTc (CAPRICORN), częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* lub wydłużenie odstępu QTc, jako zdarzenia szczególnego zainteresowania (metaanaliza 3 RCT), wydłużenie odstępu QTc lub jego następstwa (SCORPIO), klinicznie istotne zmiany w parametrach laboratoryjnych (DRAGON), klinicznie istotne zmiany hematologiczne (ARIES) lub klinicznie istotne zmiany w parametrach chemicznych surowicy krwi (ARIES).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni, bez względu na linię leczenia, wykazały, iż w żadnym punkcie końcowym częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie w grupie MIR i grupie PLC, z wyjątkiem:

- zapalenia nosogardzieli (wynik z metaanalizy danych pochodzących z badań ARIES, CAPRICORN, SCORPIO i SYMPHONY), które z istotnie statystycznie większą częstością występowało w grupie osób przyjmujących MIR niż w grupie otrzymującej PLC (OR=1,63 [95% CI: 1,07; 2,47]),
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (wynik z metaanalizy badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO), które z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowały w grupie MIR niż w grupie otrzymującej PLC (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,02; 0,96]).

Odnotowano, że **częściej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące zdarzenia niepożądane: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenia dróg moczowych oraz zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodzaju *Escherichia*, ból głowy i ból głowy jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, omdlenie/atak, zawroty głowy, zaburzenia w obrębie oka pod postacią niewyraźnego widzenia i jaskry jako zdarzenia szczególnego zainteresowania, zaburzeń serca pod postacią tachykardii, arytmii serca jako zdarzenia szczególnego zainteresowania, klinicznie istotnego migotania przedsionków i migotania przedsionków, nadciśnienie oraz nadciśnienie jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią: zaparcie i biegunki, zaburzenia czynności wątroby jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, wystąpienie objętości moczu zalegającego po mikcji >300 ml podczas ostatniej wizyty, grypa, zmęczenie, wydłużenie odstępu QTc na podstawie EKG.

Natomiast **rzadziej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem, zdarzenia niepożądane o ciężkim, umiarkowanym i łagodnym nasileniu, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, nadwrażliwość jako zaburzenia układu immunologicznego, suchość w jamie ustnej, nudności i ból pleców, zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji o co najmniej 150 ml względem wartości wyjściowej, zatrzymanie moczu jako zdarzenie szczególnego zainteresowania.

Wnioskodawca przedstawił ponadto szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń naczyniowych rozumianych jako średnie zmiany ciśnienia tętniczego mierzone w czasie dnia oraz średnie zmiany tętna na podstawie publikacji *Nitti 2013c* (skumulowany wynik badań ARIES, SCORPIO i CAPRICORN) i *Abrams 2014* (SYMPHONY) (dane nieprzedstawione w AWA).

Ocena skumulowanych wyników pomiarów ciśnienia tętniczego wykazała nieistotne statystycznie różnice w średniej zmianie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie pacjentów otrzymujących MIR w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących PLC. Natomiast w odniesieniu do wyników z badania SYMPHONY, istotne statystycznie różnice średnich na niekorzyść MIR wykazano w pomiarach ciśnienia rozkurczowego mierzonego przed i po południu (odpowiednio MD=1,80 [95% CI: 0,23; 3,37] i 1,90 [95% CI: 0,22; 3,58]) oraz ciśnienia skurczowego bez podziału ze względu na porę dnia (MD=3,30 [95% CI: 0,25; 6,35]). **Uwaga AOTM:** analitycy Agencji nie odnaleźli danych odnośnie wyników pomiarów ciśnienia w publikacji *Abrams 2014* mierzonych przed i po południu, stąd niemożność ich zweryfikowania.

Ocena średnich zmian tętna na podstawie skumulowanego wyniku badań ARIES, SCORPIO i CAPRICORN wykazała istotne statystycznie różnice w średnim wzroście tętna w pomiarze przed południem względem wyniku wyjściowego w grupie otrzymującej MIR niż w grupie otrzymującej PLC (MD=1,00 [95% CI: 0,53; 1,47]) i po południu (MD=1,00 [95% CI: 0,50; 1,50]). Wyniki badania SYMPHONY wskazały natomiast na brak istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie tętna względem wyniku wyjściowego pomiędzy grupą otrzymującą MIR a grupą otrzymującą PLC (MD=0,90 [95% CI: -1,48; 3,28]).

Wnioskodawca przedstawił ponadto dane dotyczące zmiany objętości moczu zalegającego po mikcji na podstawie badania SYMPHONY (wynik nieujęty w tabeli - powyżej). Analiza zmiany objętości moczu zalegającego po mikcji w czasie 12 tygodni na podstawie RCT SYMPHONY wykazała brak istotnych

statystycznie zmian pomiędzy grupą otrzymującą MIR a grupą otrzymującą PLC (MD=1,60 [95% CI: -5,09; 8,29]).

Wnioskodawca przedstawił także dodatkowo (dane nieprzedstawione w AWA) wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek (tj.  $\geq 65$  r.ż. i  $\geq 75$  r.ż.) na podstawie publikacji *Wagg 2014* (analiza zbiorcza danych z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO*). Analiza bezpieczeństwa MIR w podgrupach wykazała, iż w ramieniu MIR u osób  $\geq 75$  r.ż. istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały bóle głowy i suchość w jamie ustnej (Peto OR po: 7,68 [95% CI: 1,07; 55,08]). Ponadto częściej w grupie MIR niż w grupie PLC (ale nieistotnie statystycznie) występowały zdarzenia niepożądane ogółem (w obu grupach), ciężkie zdarzenia niepożądane u osób  $\geq 75$  r.ż., zakażenia dróg moczowych (w obu grupach), zapalenie nosogardzieli (w obu grupach), bóle i zawroty głowy (w obu grupach), nadciśnienie i suchość w jamie ustnej (w obu grupach) oraz ból kończyn u osób  $\geq 75$  r.ż. Rzadziej (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane i bóle kończyn u osób  $\geq 65$  r.ż. oraz zaparcia (w obu grupach).

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 10.09.2014 r. zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do oceny bezpieczeństwa opublikowaną po dacie złożenia wniosku – *Kuo 2014* (patrz rozdz.3.3.1.1.Strategia wyszukiwania). W publikacji tej podano częstość występowania określonych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych w I linii leczenia OAB. Po obliczeniu za pomocą programu RevMan wersja 5.1 na podstawie podanych liczebności pacjentów w poszczególnych ramionach badania współczynnika OR lub Peto OR (w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej) stwierdzono brak istotnie statystycznych różnic w częstości występowania: zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych takich jak: suchość w ustach, zaparcia, zapalenie nosogardzieli, zawrotów głowy, zapaści, zgonów, nadciśnienia, zaburzeń serca) a także działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupą leczoną MIR a leczoną PLC w okresie obserwacji 12 tygodni (szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej).

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni w badaniu *Kuo 2014*

Punkt końcowy	MIR		PLC		OR/Peto OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
Zdarzenia niepożądane	191 (52,19%)	366	214 (58,47%)	366	OR=0,78 (0,58; 1,04)
Poważne zdarzenia niepożądane	5 (1,37%)	366	7 (1,91%)	366	OR=0,71 (0,22; 2,26)
Suchość w ustach	18 (4,92%)	366	18 (4,92%)	366	OR=1,00 (0,51; 1,95)
Zaparcia	8 (2,19%)	366	8 (2,19%)	366	OR=1,00 (0,37; 2,69)
Zapalenie nosogardzieli	9 (2,46%)	366	8 (2,19%)	366	OR=1,13 (0,43; 2,96)
Zawroty głowy	5 (1,37%)	366	5 (1,37%)	366	OR=1,00 (0,29; 3,48)
Zdarzenia niepożądane sercowe: potencjalne wydłużenie odstępu QT	2 (0,55%)	366	4 (1,09%)	366	OR=0,50 (0,09; 2,73)
Zdarzenia niepożądane sercowe: wydłużenie odstępu QT w EKG	1 (0,27%)	366	3 (0,82%)	366	OR=0,33 (0,03; 3,20)
Zapaść	1 (0,27%)	366	0 (0,0%)	366	Peto OR=7,39 (0,15; 372,39)
Zgon	0 (0,0%)	366	1 (0,27%)	366	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)
Nadciśnienie	2 (0,55%)	366	0 (0,0%)	366	Peto OR=7,40 (0,46; 118,68)
Zwiększenie ciśnienia	0 (0,0%)	366	1 (0,27%)	366	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)
Zaburzenia serca	9 (2,46%)	366	16 (4,37%)	366	OR=0,55 (0,24; 1,27)
Przypuszczalna arytmia	11 (3,01%)	366	20 (5,46%)	366	OR=0,54 (0,25; 1,14)
<b>Działania niepożądane</b>					
Działania niepożądane	58 (15,85%)	366	63 (17,21%)	366	OR=0,91 (0,61; 1,34)
Poważne działania niepożądane	0 (0,0%)	366	0 (0,0%)	366	-

### Wyniki analizy bezpieczeństwa w okresie obserwacji 52 tygodni

Na podstawie RCT *TAURUS* (publikacje *Chapple 2013a*, *Nitti 2014*, *Raport STA* i *Wagg 2014*) oceniono bezpieczeństwo MIR w okresie obserwacji 52 tygodni. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania RCT *TAURUS*, w okresie obserwacji 52 tygodni, w AWA przedstawiono w postaci opisowej jedynie dla

ramienia MIR 50 mg/dobę (ramionami badania były mirabegron 50 mg/dzień, mirabegron 100 mg/dzień i tolterodyna ER 4 mg/dzień, stąd brak możliwości porównania wyników grupy otrzymującej MIR 50 mg/dobę z wynikami osób otrzymujących PLC):

- w trakcie 52 tygodni obserwacji podczas leczenia MIR 50 mg/dzień odnotowano 3 zgony na 812 osób poddanych analizie bezpieczeństwa,
- działania niepożądane wystąpiły z częstością 26,2%, zaś ciężkie działania niepożądane – 1,2%. Wśród działań niepożądanych raportowano: nadciśnienie tętnicze (5,3%), suchość w jamie ustnej (2,5%) oraz zaparcia i ból głowy (po 2,2%),
- zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 59,7% osób, w tym zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu – w 27,3%, o umiarkowanym nasileniu – w 26,1%, zaś o ciężkim nasileniu – w 6,3% przypadków. Najczęściej (częściej niż w 4% przypadków) raportowano: nadciśnienie tętnicze (9,2%), zakażenia dróg moczowych (5,9%) i bóle głowy (4,1%).

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania raportowano najczęściej (tj. częściej niż w 4% przypadków): nadciśnienie tętnicze (11,0% osób), nadwrażliwość (5,5% osób) i arytmie serca (3,9% osób).

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w publikacjach źródłowych oszacowano na 5,2% osób.

Analiza w podgrupach osób  $\geq 65$  r.ż. i  $\geq 75$  r.ż. wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła w obu grupach ponad 65%, zaś najczęściej występowały: nadciśnienie tętnicze (10,4%  $\geq 65$  r.ż. i 9,3% osób  $\geq 75$  r.ż.) i zakażenia dróg moczowych (8,0%  $\geq 65$  r.ż. i 9,3% osób  $\geq 75$  r.ż.). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6,2%  $\geq 65$  r.ż. i 12,0% osób  $\geq 75$  r.ż.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### **ChPL**

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wg ChPL Betmiga u pacjentów, którym podawano dawkę 50 mg były: tachykardia (1,2% pacjentów) i zakażenia układu moczowego (2,9% pacjentów).

Źródło: ChPL Betmiga (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 23.04.2014 r.)

Wnioskodawca przedstawił dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betmiga pochodzące z PSUR/PBRER (ang. *Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) z 2013 r. oraz odnalezione wskutek przeszukiwania stron internetowych URPL, EMA i FDA – dokument wydany przez FDA z 2012 r. W wyniku przeszukiwania Agencji w dniu 12 i 18.09.2014 r. stron internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii, które nie zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga, odnaleziono natomiast dokument LAREB 2013 (opisany poniżej).

#### **FDA 2012**

„W dokumencie FDA z 2012 roku zamieszczono informację, że najczęściej występujące działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, związane ze stosowaniem mirabegronu obejmują nudności, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunkę, zaparcia, zawroty głowy oraz tachykardię.

Ciężkie działania niepożądane pojawiały się w przypadku 0,2% chorych stosujących mirabegron w postaci migotania przedsionków oraz u 0,1% chorych w postaci raka gruczołu krokowego.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem MIR 50 mg na podstawie 3 badań klinicznych były: nadciśnienie tętnicze, zapalenia nosogardzieli, ból głowy, zakażenie dróg moczowych, zaparcia, zakażenia dolnych dróg oddechowych, biegunka, bóle stawów, tachykardia, zmęczenie oraz ból brzucha.”

#### **LAREB 2014**


Do dnia 09.09.2014 r. zgłoszono 19 raportów, w których odnotowano następujące działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions* - ADR): zaburzenia sercowo-naczyniowe, palpacje serca, migotanie przedsionków, arytmie, tachykardię, nieadekwatną kontrolę cukrzycy, zaburzenia widzenia, nudności, bóle brzucha, zaburzenia po podaniu leku, reakcje nadwrażliwości, zapalenia pęcherza, urosepsa, zwiększenie ciśnienia tętniczego, zwiększenia stężenia ALP, kwasica mleczanowa, zaburzenia mięśniowe, deformacje palców, przedawkowanie, bóle głowy, zaburzenia pamięci, niepokój, koszmary, uczucie zmieszania, zaburzenia nerek, powstanie pęcherzy gardła i krtani, wysypka, świąd.

Należy podkreślić, że w każdym raporcie może być zgłaszane wiele różnych działań niepożądanych. Z tej przyczyny liczba raportów może być wyższa niż liczba raportów przedstawiona w dokumencie LAREB 2014. Liczba zgłoszonych raportów nie odzwierciedla zmiany w częstości występowania określonych działań niepożądanych z powodu braku możliwości wskazania, u ilu osób lek był rzeczywiście stosowany.



**PSUR/PBRER 2013**

Należy podkreślić brak możliwości weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę danych pochodzących z PSUR ze względu na nieprzekazanie dokumentu źródłowego.



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca wykonał wyszukiwanie innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania MIR we wnioskowanym wskazaniu względem placebo w bazie Medline oraz CEAR (ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*). Nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy ekonomicznej. Data ostatniego wyszukiwania to 12.05.2014 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne oraz aktualizujące w dniu 09.10.2014 r. w bazach Embase via Ovid, Medline via PubMed, Trip Database, CEAR i CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*). W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną publikację – *Mayr 2014*, potencjalnie spełniająca kryteria włączenia do przeglądu, jednakże nie udało się uzyskać dostępu do jej pełnego tekstu.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu (nazwa handlowa Betmiga) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę*.”

#### Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji (CCA, ang. *cost-consequences analysis*) oraz analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

#### Porównywane interwencje

Mirabegron (MIR) vs placebo (PLC) w badaniach klinicznych, a w praktyce klinicznej odstępianie od leczenia przyczynowego.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasu. Przyjęcie takiego horyzontu uzasadniono założeniem 68,4% odsetka dyskontynuacji po roku terapii MIR, który (przy założeniu stałego prawdopodobieństwa przerwania terapii po każdym miesiącu leczenia) spowoduje, że po 52 miesiącach (4,33 roku) leczenia zaprzestaną wszyscy chorzy, a po 42 miesiącach (3,5 roku) prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia będzie <1%.

#### Dyskontowanie

W ramach analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto następujące stopy dyskontowe:

- 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

#### Koszty

Uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszty produktu leczniczego Betmiga i koszt środków absorpcyjnych. Nie uwzględniano kosztów nieróżniących i kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności).

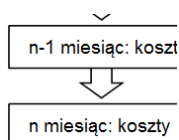
Tabela 19. Cena produktu leczniczego Betmiga 50 mg, 30 tabl. oraz Betmiga 25 mg, 30 tabl.

CZN	UCZ (8%)	CHB (5%)	CD / Limit finansowania	Wysokość dopłaty NFZ	Wysokość dopłaty pacjenta (30%)

**Model**

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykonano od podstaw model przy użyciu programu MS Excel 2013.

W modelu założono, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia MIR, efekt zdrowotny i jakość życia są stałe w czasie. Prawdopodobieństwo przerwania terapii MIR jest równe odsetkowi dyskontynuacji. W modelu przyjęto długość cyklu równą 1 miesiąc (30,44 dni). Poniżej przedstawiono strukturę modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

Źródłem danych dotyczących wielkości efektu klinicznego były badania włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy, źródłem danych dotyczących użyteczności był przegląd systematyczny badań, a źródłem danych kosztowych – dane dostarczone przez wnioskodawcę wykonawcy analiz i aktualnie obowiązujące Rozporządzenie MZ z dnia 6 grudnia 2013 r. ws. wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ na wyniki przyjęcia wartości skrajnych. Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy przyjęte w analizie podstawowej

Parametr	Wartość		Źródło	
<b>Koszty</b>				
Miesięczny* koszt produktu leczniczego Betmiga 50 mg, bez RSS (z RSS)			<ul style="list-style-type: none"> <li>dokumenty refundacyjne</li> <li>obliczenia wnioskodawcy</li> </ul>	
Miesięczny* koszt produktu leczniczego Betmiga 25 mg, bez RSS (z RSS)#				
Miesięczny** koszt materiałów absorpcyjnych	Perspektywa NFZ	interwencja	53,00 zł	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozporządzenie MZ z dnia 6 grudnia 2013 r. ws. wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie</li> <li>obliczenia wnioskodawcy</li> </ul>
		komparator	63,00 zł	
	Perspektywa wspólna	interwencja	75,72 zł	
		komparator	97,63 zł	
<b>Przerwanie leczenia</b>				
Odsetek dyskontynuacji leczenia MIR po roku	68,40%		<ul style="list-style-type: none"> <li>Wagg 2012</li> <li>założenie wnioskodawcy</li> </ul>	
<b>Struktura populacji</b>				
Odsetek osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek stosujących MIR w obniżonej dawce 25 mg	4,52%		<ul style="list-style-type: none"> <li>Szczeklik 2012</li> </ul>	
<b>Wyjściowa liczba symptomów</b>				
Epizody nietrzymania moczu na dobę	interwencja	1,66		<ul style="list-style-type: none"> <li>Khullar 2013b</li> <li>obliczenia wnioskodawcy</li> </ul>
	komparator	2,14		
Liczba mikcji na dobę	interwencja	10,16		
	komparator	10,84		
<b>Efekty zdrowotne [Średnia (SD)]</b>				

Parametr		Wartość	Źródło
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę	interwencja	-1,48	• Khullar 2013b
	komparator	-1,0	
Zmiana liczby mikcji na dobę	interwencja	-1,74	
	komparator	-1,06	
<b>Użyteczność interwałowa stanów zdrowia</b>			
Łączna liczba symptomów (liczba mikcji i liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę)^	Stopień	Użyteczność EQ-5D	• Kobelt 1998 • Hakkaart 2008
Mniej niż 9	1	0,742	
Mniej niż 12	2	0,712	
Mniej niż 15	3	0,676	
Mniej niż 18	4	0,640	
18 i więcej	5	0,598	
<b>Użyteczność liniowa stanów zdrowia</b>			
Użyteczność liniowa stanów zdrowia	dla 11,82 symptomów (follow-up) w ramieniu MIR^^	0,7037	• Kobelt 1998 • Hakkaart 2008 • obliczenia wnioskodawcy
	dla 12,98 symptomów (follow-up) w ramieniu PLC^^	0,6857	

\*założono 30,44 dni w miesiącu (tj. 365,25 dni w roku/12 miesięcy); \*\*założono koszt jednostkowy 1,05 zł w perspektywie NFZ i 1,50 zł w perspektywie wspólnej pomnożony przez wyjściową liczbę epizodów nietrzymania moczu w badaniu SCORPIO (Khullar 2013b) i 30,438 dni w miesiącu;

# Komentarz analityków Agencji: miesięczny koszt produktu leczniczego Betmiga 25 mg przedstawiony w analizie wnioskodawcy odnosi się do populacji ogólnej pacjentów z OAB, dla której zalecane dawkowanie wg ChPL Betmiga to 50 mg raz na dobę. Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z ChPL Betmiga obniżoną dawkę 25 mg raz na dobę stosuje się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby – w tej grupie chorych miesięczny koszt produktu leczniczego Betmiga 25 mg będzie taki sam jak w populacji ogólnej miesięczny koszt produktu leczniczego Betmiga 50 mg.

^Komentarz analityków Agencji: zgodna z publikacją źródłową łączna liczba symptomów jest określona jako: stopień 1: <9; stopień 2: 0-<12; stopień 3: 12-<15; stopień 4: 15-<18; stopień 5: ≥18; wyn ki skorygowanych obliczeń Agencja przedstawiła w niniejszym raporcie w rozdz. 4.5.4. *Obliczenia własne Agencji*.

^^Komentarz analityków Agencji: wg obliczeń Agencji oraz zgodnie z publikacją źródłową, wartości użyteczności liniowej stanów zdrowia wynoszą: w ramieniu MIR dla 11,82 symptomów (follow-up): 0,688; w ramieniu PLC dla 12,98 symptomów (follow-up): 0,674. Wyn ki skorygowanych obliczeń Agencja przedstawiła w niniejszym raporcie w rozdz. 4.5.4. *Obliczenia własne Agencji*.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy nie wskazano ograniczeń.

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK/?	Oceniana technologia obejmuje dwie prezentacje leku tj. 50 mg i 25 mg. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej pacjentów z OAB, dla której zalecane dawkowanie wg ChPL Betmiga to 50 mg raz na dobę. Należy przy tym zauważyć, że wg ChPL Betmiga, dawka 25 mg/dobę jest wskazana w określonych przypadkach u osób z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. Patrz również komentarz w rozdz. 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy, niniejszego raportu.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasu. Przyjęcie takiego horyzontu uzasadniono założeniem 68,4% odsetka dyskontynuacji po roku terapii MIR, który (przy założeniu stałego prawdopodobieństwa przerwania terapii po każdym miesiącu leczenia) spowoduje, że po 52 miesiącach (4,33 roku) leczenia zaprzestaną wszyscy chorzy, a po 42 miesiącach (3,5 roku) prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia będzie <1%.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu (każdą zmienną analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników, sprawdzano czy wprowadzenie skrajnych wartości dla zmiennych nie powodowało błędów, przeprowadzono analizę wrażliwości) oraz zewnętrzną (wyszukiwanie innych analiz ekonomicznych). W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ na wyniki przyjęcia wartości skrajnych.

Agencja przeprowadziła weryfikację zgodności wartości wejściowych w modelu wnioskodawcy z wartościami zawartymi w opisie papierowej wersji analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Ponadto sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Sprawdzono także, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

##### **Komentarz analityków Agencji:**

- W analizie wnioskodawcy założono, że udział grupy chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, stosujących lek Betmiga w obniżonej dawce 25 mg/dobę wyniesie 4,52%. Jako źródło podanego odsetka wskazano następującą pozycję: „*Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012*”. Brak szczegółowości w opisie bibliograficznym wymienionej pozycji uniemożliwia weryfikację założonego przez wnioskodawcę odsetka osób kwalifikujących się do przyjmowania dawki mirabegronu 25 mg/dobę.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto odsetek dyskontynuacji leczenia mirabegronem po 12 miesiącach na poziomie 68,40%. Wartość tą oszacowano w oparciu o dane uzyskane z badania retrospektywnego *Wagg 2012*, w którym przedstawiono odsetki dyskontynuacji m.in solifenacyną i tolterodyną (terapii refundowanych w Polsce) po 12 miesiącach – wyniosły one odpowiednio 65,00% oraz 71,80%. Należy podkreślić, że dane te odpowiadają rzeczywistej praktyce klinicznej w UK (ang. *United Kingdom*), a całkowita liczba pacjentów włączona do badania wyniosła 4833 osób. Wnioskodawca tłumaczy takie podejście faktem nieodnalezienia danych dla odsetków dyskontynuacji terapii mirabegronem w analizowanym wskazaniu. Wnioskowanie na temat odsetka dyskontynuacji terapii mirabegronem na podstawie odsetków uzyskanych dla leków antymuskarynowych obarczone jest niepewnością, jednakże nie odnaleziono innych, bardziej wiarygodnych danych. Należy również zauważyć, że w *Raporcie STA 2013*, wykonanym przez ERG przeprowadzono metaanalizę MTC (ang. *mixed treatment comparison*) 22 RCT, której wyniki sugerują brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy mirabegronem 50 mg a terapiami refundowanych w Polsce tj. solifenacyną i tolterodyną, w odniesieniu do odsetka dyskontynuacji. Ponadto w badaniu RCT *TAURUS* (publikacja *Chapple 2013a*) włączonym do AWA podane odsetki pacjentów, którzy przegrali terapię mirabegronem 50 mg oraz tolterodyną, w 12. miesięcznym okresie obserwacji, również były zbliżone w obu badanych grupach i wyniosły odpowiednio 22,8% vs 23,6%. Przy czym należy zauważyć, że dane te dotyczą badania klinicznego, a w rzeczywistej praktyce uzyskiwane odsetki dyskontynuacji mogą być wyższe, co pokazuje badanie *Wagg 2014*.
- W opinii analityków Agencji, w modelu analizy ekonomicznej nieprawidłowo obliczono wartości użyteczności w analizie podstawowej. We włączonych do podstawowej analizy ekonomicznej publikacjach *Hakkaart 2009* i *Kobelt 1998* podano wartości użyteczności w sposób interwałowy (tj. zależnie od łącznej liczby mikcji na dobę i liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę) – dla każdego z przedziałów podano średnią wartość użyteczności. Wnioskodawca słusznie stwierdził, iż tak przedstawione wartości użyteczności nie uwzględniają faktu, że w każdym przedziale znajdują się chorzy w stanach zdrowia charakteryzujących się innymi wartościami użyteczności (tj. im bardziej nasilone łączne objawy, tym niższa wartość użyteczności stanów zdrowia) i przeprowadził oszacowania mające na celu przedstawienie wartości użyteczności w podstawowej analizie ekonomicznej w sposób liniowy a nie interwałowy. W opinii analityków Agencji, w modelu nieprawidłowo wskazano środki przedziałów łącznej liczby symptomów. Środek przedziału określonego w publikacjach źródłowych jako „9 - <12” (gdy następny przedział jest opisany jako „12 - >15”) oznacza, że liczba symptomów w tym przedziale wynosi 9, 10 oraz 11 (średnia: 10), a nie jak założył wnioskodawca „9-12” czyli: 9, 10, 11 i 12 (średnia: 10,5). Analogiczne rozbieżności zidentyfikowano także w innych przedziałach. Dodatkowo wartość użyteczności dla przedziału „stopień 0” – tj. „osoby zdrowe” została wpisana do modelu wnioskodawcy bez uzasadnienia przyjętej wartości użyteczności (brak tych danych w publikacjach). Mając na uwadze powyższe, przeprowadzono obliczenia własne Agencji przy założeniu, że środki przedziałów to: 7, 10, 13, 16 i 19 (dla pierwszego i ostatniego przedziału założono zmianę proporcjonalną; natomiast ze względu na nieodnalezienie w publikacjach źródłowych odpowiednich

danych założono brak stopnia „0” i tym samym brak wartości użyteczności dla tego stopnia). Należy zauważyć, że przyjęcie nowych założeń wpływa na wartości współczynników a i b funkcji liniowej, a tym samym na zmiany oszacowanych przez wnioskodawcę liniowych wartości użyteczności.

Dodatkowo w modelu nieprawidłowo wpisano współczynnik dopasowania (liczba podana w komórce nie odpowiada danej na wykresie).

- W analizie wnioskodawcy wyniki dla prezentacji 25 mg oraz przy uwzględnieniu średniego kosztu ważonego udziałami w rynku prezentacji 50 mg oraz 25 mg, oszacowano przy założeniu dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę, co jest zgodne z dawkowaniem wskazanych w ChPL Betmiga dla populacji ogólnej z OAB. Należy przy tym zauważyć, że przyjmując takie założenie, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, zostanie uzyskany dwukrotnie wyższy koszt stosowania prezentacji 25 mg w porównaniu do prezentacji 50 mg. W przypadku prezentacji 25 mg, założone przez wnioskodawcę dawkowanie 50 mg/dobę (tj. 2 tabletki na dobę), potencjalnie jest możliwe, jednakże biorąc pod uwagę fakt, iż wówczas odpłatność pacjenta jest dwukrotnie wyższa niż w przypadku prezentacji 50 mg, wariant ten wydaje się mało prawdopodobny.

Należy przy tym zauważyć, że według ChPL Betmiga, stosowanie obniżonej dawki 25 mg/dobę zaleca się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. W opinii analityków Agencji, zakładając stosowanie mirabegronu zgodnie z ChPL Betmiga, tj. prezentacji 50 mg w populacji ogólnej z OAB w dawce 50 mg/dobę i prezentacji 25 mg w populacji osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek w dawce 25 mg/dobę, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, uzyskamy te same oszacowania kosztów, a także ICUR, co przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla prezentacji 50 mg.

Mając na uwadze powyższe, według analityków Agencji, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem w analizie ekonomicznej wydaje się oszacowanie dla prezentacji 50 mg.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

**Z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania MIR z brakiem leczenia w 4-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	MIR	Odstąpienie od leczenia przyczynowego	MIR vs. brak leczenia przyczynowego
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	2,5782	2,5636	0,0146

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, leczenie mirabegronem osób dorosłych w II linii farmakologicznego leczenia OAB pozwala uzyskać lepszy efekt zdrowotny w porównaniu do braku leczenia przyczynowego (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,0146).

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów dla porównania terapii mirabegronem i braku leczenia przyczynowego według modelu wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił także analizę dodatkową, w której zaprezentowano wyniki z uwzględnieniem średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga dla obu ocenianych prezentacji 25 mg oraz 50 mg, przy czym dla prezentacji 25 mg udział w populacji pacjentów z OAB określono na 4,52%.

Tabela 23. Zestawienie kosztów dla porównania mirabegronu z brakiem leczenia w 4-letnim horyzoncie czasowym, wariant bez RSS (z RSS) – dawkowanie 50 mg/dobę

Kategoria kosztów	MIR 50 mg	MIR 25 mg*	MIR**	Odstąpienie od leczenia przyczynowego
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez RSS (z RSS)</b>				
Koszt leku [zł]	1 694,28 (1 653,78)	2 877,56 (2 796,57)	1 721,64 (1 680,21)	0,00
Koszt środków absorpcyjnych [zł]	2 139,67	2 139,67	2 139,67	2 747,04
<b>Koszty łączne [zł]</b>	<b>3 833,95 (3 793,45)</b>	<b>5 017,23 (4 936,24)</b>	<b>3 861,31 (3 819,88)</b>	<b>2 747,04</b>

Kategoria kosztów	MIR 50 mg	MIR 25 mg*	MIR**	Odstąpienie od leczenia przyczynowego
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy bez RSS (z RSS)</b>				
Koszt leku [zł]	2 420,40 (2 379,90)	4 110,80 (4 029,81)	2 459,48 (2 418,05)	0,00
Koszt środków absorpcyjnych [zł]	3 315,95	3 315,95	3 315,95	4 257,22
<b>Koszty łączne [zł]</b>	<b>5 736,34 (5 695,85)</b>	<b>7 426,74 (7 345,75)</b>	<b>5 775,43 (5 734,00)</b>	<b>4 257,22</b>

\*przy założeniu dobowej dawki wynoszącej 50 mg; \*\* średnia ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg – udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalną wartość QALY dla analizowanych opcji terapeutycznych, a także wynik analizy kosztów-użyteczności w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio*).

**Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy - dawkowanie 50 mg/dobę.**

Parametr	MIR 50 mg vs odstąpienie od leczenia przyczynowego	MIR 25 mg vs odstąpienie od leczenia przyczynowego	MIR* vs odstąpienie od leczenia przyczynowego
Różnica wyników zdrowotnych QALY	<b>QALY: 0,0146</b>		
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez RSS (z RSS)</b>			
Różnica kosztów [zł]	1 086,90 (1 046,41)	2 270,18 (2 189,19)	1 114,26 (1 072,83)
<b>ICUR [zł/QALY]</b>	<b>74 452,56 (71 678,64)</b>	<b>155 506,89 (149 959,06)</b>	<b>76 326,74 (73 488,69)</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy bez RSS (z RSS)</b>			
Różnica kosztów [zł]	1 479,12 (1 438,63)	3 169,52 (3 088,53)	1 518,21 (1 476,78)
<b>ICUR [zł/QALY]</b>	<b>101 319,31 (98 545,39)</b>	<b>217 111,22 (211 563,39)</b>	<b>103 996,72 (101 158,66)</b>

\* przy uwzględnieniu średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg – udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.

Według modelu wnioskodawcy, w analizowanym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstąpieniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 74 452,56 zł/QALY, dla prezentacji 25 mg 155 506,89 zł/QALY oraz dla obu prezentacji 76 326,74 zł/QALY, z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi odpowiednio 71 678,64 zł/QALY, 149 959,06 zł/QALY oraz 73 488,69 zł/QALY.

Według modelu wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstąpieniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 101 319,31 zł/QALY, dla prezentacji 25 mg 217 111,22 zł/QALY oraz dla obu prezentacji 103 996,72 zł/QALY, z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi odpowiednio 98 545,39 zł/QALY, 211 563,39 zł/QALY oraz 101 158,66 zł/QALY.

#### **Komentarz analityków Agencji – 25 mg/dobę**

Należy zaznaczyć, że w modelu wnioskodawcy oszacowane koszty dla prezentacji Betmiga 25 mg odnoszą się do populacji ogólnej pacjentów z OAB, dla której zalecane dawkowanie wg ChPL Betmiga to 50 mg raz na dobę (przy takim założeniu koszty dla prezentacji Betmiga 25 mg będą dwukrotnie wyższe niż dla prezentacji Betmiga 50 mg). Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z ChPL Betmiga obniżoną dawkę 25 mg raz na dobę stosuje się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. W opinii analityków Agencji, oszacowane koszty oraz ICUR dla prezentacji Betmiga 25 mg będą takie same jak w populacji ogólnej pacjentów z OAB dla prezentacji leku Betmiga 50 mg, a także dla obu prezentacji przy uwzględnieniu średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg, gdzie udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.



## 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Progowa cena zbytu netto [zł]		Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Perspektywa wspólna	
		Betmiga 50 mg	Betmiga 25 mg	Betmiga 50 mg	Betmiga 25 mg
Próg opłacalności 111 381 zł	bez RSS	205,66 zł	98,49 zł*	150,84 zł	71,74*
	z RSS	213,54 zł	102,17*	154,84 zł	73,59*
Próg opłacalności 119 577 zł	bez RSS	220,70 zł*	105,83 zł*	161,37 zł*	76,87 zł*
	z RSS	229,15 zł*	109,78 zł*	165,64 zł*	78,86 zł*

\*oszacowania analityków Agencji – cena obliczona na podstawie dostarczonego modelu.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł (próg aktualny na dzień złożenia wniosku), według modelu wnioskodawcy, w populacji ogólnej pacjentów z OAB, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Betmiga 50 mg wyniosła od 150,84 zł do 213,54 zł, natomiast produktu leczniczego Betmiga 25 mg wyniosła od 71,74 zł do 102,17 zł, w zależności od przyjętej perspektywy oraz wariantu z bądź bez RSS.

W związku z publikacją w Monitorze Polskim w dniu 5 listopada 2014 r. Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P. Z 2014 R., poz. 1047), zmienił się próg opłacalności kosztowej na 119 577 zł. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne Agencji przy nowym progu opłacalności kosztowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, w populacji ogólnej pacjentów z OAB, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Betmiga 50 mg wyniosła od 161,37 zł do 229,15 zł, natomiast produktu leczniczego Betmiga 25 mg wyniosła od 76,87 zł do 109,78 zł w zależności od przyjętej perspektywy oraz wariantu z bądź bez RSS.

**Komentarz analityków Agencji – 25 mg/dobę**

Należy zauważyć, że zakładając, iż produkt leczniczy Betmiga 25 mg będzie stosowany w dawce 25 mg raz na dobę (zgodnie z ChPL Betmiga, obniżoną dawkę 25 mg/dobę stosuje się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby), oszacowana ICUR, a co za tym idzie oszacowania ceny progowej zbytu netto będą tożsame jak dla prezentacji Betmiga 50 mg.

## 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla parametrów, których zmiana powoduje największy wpływ na współczynnik ICUR (tj. większy niż 20%), wraz z procentowym określeniem zmiany w stosunku do scenariusza podstawowego oraz określeniem ceny progowej.

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla prezentacji 50 mg przy dawkowaniu 50 mg/dobę – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa	Wariant bez RSS (z RSS)	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie] oba EANy (dla progu 111 381 zł)
Wartości użyteczności z publikacji <i>Hakkaart 2009 i Kobelt 1998</i> w formie zaprezentowanej w badaniach (przedziałowej)	Perspektywa NFZ	bez RSS:	37 184,92	- 50,06%	410,42	
		z RSS:	35 799,50		426,14	
	Perspektywa wspólna	bez RSS:	50 603,37	- 50,06%	294,18	
		z RSS:	49 217,95		301,97	
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę (MIR)	minimum: 1,19	Perspektywa NFZ	bez RSS:	108 017,54	+45,08%	142,53
	maksimum: 1,77		54 455,83	-26,86%	268,79	
	minimum: 1,19	z RSS:	104 302,54	+45,51%	147,99	
	maksimum: 1,77		52 242,57	-27,12%	279,08	
minimum: 1,19	Perspektywa	bez RSS:	147 558,90	+45,64%	104,14	

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa	Wariant bez RSS (z RSS)	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie] oba EANY (dla proggu 111 381 zł)
	maksimum: 1,77	wspólna		73 771,53	-27,19%	198,45
	minimum: 1,19		z RSS:	143 843,90	+45,97%	106,83
	maksimum: 1,77			71 558,28	-27,39%	203,71
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę (PLC)	minimum: 0,71	Perspektywa NFZ	bez RSS:	59 388,67	-20,23%	257,49
	maksimum: 1,29			103 347,61	+38,81%	148,92
	minimum: 0,71		z RSS:	57 176,00	-20,23%	267,34
	maksimum: 1,29	Perspektywa wspólna		99 630,97	+39,00%	154,62
	minimum: 0,71		bez RSS:	73 742,96	-27,22%	198,51
	maksimum: 1,29		z RSS:	147 639,44	+45,72%	104,08
Średnia zmiana liczby mikcji na dobę (MIR)	minimum: 1,43	Perspektywa NFZ		102 057,00	+37,08%	150,40
	maksimum: 2,05		bez RSS:	58 601,88	-21,29%	260,92
	minimum: 1,43		z RSS:	98 254,61	+37,08%	156,16
	maksimum: 2,05	Perspektywa wspólna		56 418,53	-21,29%	270,91
	minimum: 1,43		bez RSS:	138 885,01	+37,08%	112,85
	maksimum: 2,05			79 748,80	-21,29%	189,53
	minimum: 1,43		z RSS:	135 082,63	+37,08%	115,77
	maksimum: 2,05			77 565,44	-21,29%	194,55
Średnia zmiana liczby mikcji na dobę (PLC)	minimum: 0,75	Perspektywa NFZ	bez RSS:	58 600,09	-21,29%	260,93
	maksimum: 1,37			102 062,44	+37,08%	150,39
	minimum: 0,75		z RSS:	56 416,80	-21,29%	270,92
	maksimum: 1,37	Perspektywa wspólna		98 259,85	+37,08%	156,15
	minimum: 0,75		bez RSS:	79 746,36	-21,29%	189,53
	maksimum: 1,37			138 892,42	+37,08%	112,84
	minimum: 0,75		z RSS:	77 563,07	-21,29%	194,55
maksimum: 1,37		135 089,83	+37,08%	115,76		

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku względem podstawowej analizy ekonomicznej to:

- zmniejszenie średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę wśród osób leczonych MIR z wartości 1,48 w analizie podstawowej na wartość 1,19 (wartość minimalna obliczona przez wnioskodawcę na podstawie badania SCORPIO - publikacja Khullar 2013b) w perspektywie wspólnej przyczynia się do wzrostu wartości współczynnika ICUR do 147 558,90 zł/QALY (z RSS: 143 843,90 zł/QALY),
- zwiększenie średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę wśród osób u których odstąpiono od leczenia przyczynowego z wartości 1,00 w analizie podstawowej na wartość 1,29 (wartość maksymalna obliczona przez wnioskodawcę na podstawie badania SCORPIO - publikacja Khullar 2013b) w perspektywie wspólnej przyczynia się do wzrostu wartości współczynnika ICUR do 147 639,44 zł/QALY (z RSS: 143 922,80 zł/QALY),
- zmniejszenie średniej zmiany liczby mikcji na dobę wśród osób leczonych MIR z wartości 1,74 w analizie podstawowej na wartość 1,43 (wartość minimalna obliczona przez wnioskodawcę na podstawie badania SCORPIO - publikacja Khullar 2013b) w perspektywie wspólnej przyczynia się do wzrostu wartości współczynnika ICUR do 138 885,01 zł/QALY (z RSS: 135 082,63 zł/QALY),
- zwiększenie średniej zmiany liczby mikcji na dobę wśród osób, u których odstąpiono od leczenia przyczynowego z wartości 1,00 na wartość 1,37 (wartość maksymalna obliczona przez wnioskodawcę na podstawie badania SCORPIO - publikacja Khullar 2013b) w perspektywie wspólnej przyczynia się do wzrostu wartości współczynnika ICUR do 138 892,42 zł/QALY (z RSS: 135 089,83 zł/QALY).

Parametr mający największy wpływ na zmniejszenie wartości współczynnika ICUR to:

- zmiana wartości użyteczności z wartości liniowej obliczonej przez wnioskodawcę na podstawie publikacji Hakkaart 2009 i Kobelt 1998 na wartość zaprezentowaną w tych publikacjach w sposób interwałowy w obu perspektywach i obu wariantach (bez RSS/z RSS) przyczynia się do zmniejszenia wartości współczynnika ICUR o ponad 50% (tj. w perspektywie NFZ do 37 184,92 zł/QALY (z RSS: 35 799,50 zł/QALY), zaś w perspektywie wspólnej do 50 603,37 zł/QALY (z RSS: 49 217,95 zł/QALY).

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na stwierdzone przez analityków Agencji nieprawidłowo obliczone liniowe wartości użyteczności (patrz rozdz. 5.4. Ocena modelu wnioskodawcy), dla analizy podstawowej przeprowadzono obliczenia własne Agencji, przy uwzględnieniu, że środki przedziałów określających łączną liczbę symptomów (tj. liczbę mikcji i epizodów nietrzymania moczu na dobę) to: 7, 10, 13, 16 i 19 (dla pierwszego i ostatniego przedziału założono zmianę proporcjonalną; natomiast ze względu na nieodnalezienie w publikacjach źródłowych odpowiednich danych założono brak stopnia „0” i tym samym brak wartości użyteczności dla tego stopnia).

Przyjęcie nowych założeń wpływa na zmianę wartości współczynnika  $a$  równania funkcji liniowej na wartość - 0,012 oraz wartości współczynnika  $b$  na wartość 0,8296, a tym samym na zmianę oszacowanych przez wnioskodawcę liniowych wartości użyteczności (analiza podstawowa) oraz wartości użyteczności podanych w sposób interwałowy (analiza wrażliwości, wyniki nieujęte w ramach obliczeń własnych Agencji).

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowej analizy ekonomicznej dla obliczeń Agencji wraz z określeniem wysokości ceny progowej.

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania MIR z brakiem leczenia w 4-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	MIR	Odstąpienie od leczenia przyczynowego	MIR vs. brak leczenia przyczynowego
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	2,530	2,519	<b>0,0113</b>

Według modelu ze skorygowanymi parametrami, w przyjętym horyzoncie czasowym leczenie mirabegronem osób dorosłych w II linii farmakologicznego leczenia OAB pozwala uzyskać lepszy efekt zdrowotny w porównaniu do braku leczenia przyczynowego (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,0113).

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów dla porównania terapii mirabegronem i braku leczenia przyczynowego według obliczeń Agencji. Należy zaznaczyć, że oszacowane koszty dla produktu leczniczego Betmiga 25 mg odnoszą się do populacji ogólnej pacjentów z OAB, dla której zalecane dawkowanie wg ChPL Betmiga to 50 mg raz na dobę (przy takim założeniu koszty dla prezentacji leku Betmiga 25 mg będą dwukrotnie wyższe niż dla prezentacji leku Betmiga 50 mg).

Zaprezentowano także wyniki z uwzględnieniem średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga dla obu ocenianych prezentacji 25 mg oraz 50 mg, przy czym dla prezentacji 25 mg udział w populacji pacjentów z OAB określono zgodnie z analizą wnioskodawcy na 4,52%.

Tabela 28. Zestawienie kosztów dla porównania mirabegronu z brakiem leczenia w 4-letnim horyzoncie czasowym, wariant bez RSS (z RSS) – dawkowanie 50 mg/dobę

Kategoria kosztów	MIR 50 mg	MIR 25 mg*	MIR**	Odstąpienie od leczenia przyczynowego
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez RSS (z RSS)</b>				
Koszt leku [zł]	1 694,28 (1 653,78)	2 877,56 (2 796,57)	1 721,64 (1 680,21)	0,00
Koszt środków absorpcyjnych [zł]	2 139,67	2 139,67	2 139,67	2 747,04
<b>Koszty łączne [zł]</b>	<b>3 833,95 (3 793,45)</b>	<b>5 017,23 (4 936,24)</b>	<b>3 861,31 (3 819,88)</b>	<b>2 747,04</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy bez RSS (z RSS)</b>				
Koszt leku [zł]	2 420,40 (2 379,90)	4 110,80 (4 029,81)	2 459,48 (2 418,05)	0,00
Koszt środków absorpcyjnych [zł]	3 315,95	3 315,95	3 315,95	4 257,22
<b>Koszty łączne [zł]</b>	<b>5 736,34 (5 695,85)</b>	<b>7 426,74 (7 345,75)</b>	<b>5 775,43 (5 734,00)</b>	<b>4 257,22</b>

\*przy założeniu dobowej dawki wynoszącej 50 mg; \*\* średnia ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg – udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalną wartość QALY dla analizowanych opcji terapeutycznych, a także wynik analizy kosztów-użyteczności w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ceny progowej.

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy - dawkowanie 50 mg/dobę.

Parametr	MIR 50 mg vs odstąpienie od leczenia przyczynowego	MIR 25 mg vs odstąpienie od leczenia przyczynowego	MIR* vs odstąpienie od leczenia przyczynowego
Różnica wyników zdrowotnych QALY	<b>QALY: 0,0113</b>		
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez RSS (z RSS)</b>			
Różnica kosztów [zł]	1 086,90 (1 046,41)	2 270,18 (2 189,19)	1 114,26 (1 072,83)
<b>ICUR [zł/QALY]</b>	<b>96 167,89 (92 584,91)</b>	<b>200 863,07 (193 697,12)</b>	<b>98 588,71 (94 922,89)</b>
Cena progowa (próg = 111 381 zł)	159,53 (165,64)	75,98 (78,81)	-
Cena progowa (próg = 119 577 zł)	171,17 (177,72)	81,66 (84,71)	-
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy bez RSS (z RSS)</b>			
Różnica kosztów [zł]	1 479,12 (1 438,63)	3 169,52 (3 088,53)	1 518,21 (1 476,78)
<b>ICUR [zł/QALY]</b>	<b>130 870,77 (127 287,80)</b>	<b>280 435,32 (273 269,37)</b>	<b>134 329,09 (130 663,27)</b>
Cena progowa (próg = 111 381 zł)	119,09 (122,16)	56,64 (58,03)	-
Cena progowa (próg = 119 577 zł)	127,04 (130,32)	60,43 (61,92)	-

\* przy uwzględnieniu średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg – udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.

Według obliczeń Agencji w analizowanym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstąpieniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 96 167,89 zł/QALY, dla prezentacji 25 mg 200 863,07 zł/QALY oraz dla obu prezentacji 98 588,71 zł/QALY, z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi odpowiednio 92 584,91 zł/QALY, 193 697,12 zł/QALY oraz 94 922,89 zł/QALY.

Według obliczeń Agencji z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstąpieniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 130 870,77 zł/QALY, dla prezentacji 25 mg 280 435,32 zł/QALY oraz dla obu prezentacji 134 329,09 zł/QALY, z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi odpowiednio 127 287,80 zł/QALY, 273 269,37 zł/QALY oraz 130 663,27 zł/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez Agencję i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł (próg aktualny na dzień złożenia wniosku), w populacji ogólnej pacjentów z OAB, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Betmiga 50 mg wyniosła od 119,09 zł do 165,64 zł, natomiast produktu leczniczego Betmiga 25 mg wyniosła od 56,64 zł do 78,81 zł w zależności od przyjętej perspektywy oraz wariantu z bądź bez RSS.

W związku z publikacją w Monitorze Polskim w dniu 5 listopada 2014 r. Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P. Z 2014 R., poz. 1047), zmienił się próg opłacalności kosztowej na 119 577 zł. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne Agencji przy nowym progu opłacalności kosztowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez Agencję i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, w populacji ogólnej pacjentów z OAB, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Betmiga 50 mg wyniosła od 127,04 zł do 177,72 zł, natomiast produktu leczniczego Betmiga 25 mg wyniosła od 60,43 zł do 84,71 zł w zależności od przyjętej perspektywy oraz wariantu z bądź bez RSS.

### **Komentarz analityków Agencji – 25 mg/dobę**

Należy zauważyć, że według ChPL Betmiga, stosowanie obniżonej dawki 25 mg/dobę zaleca się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. W opinii analityków Agencji, zakładając stosowanie mirabegronu zgodnie z ChPL Betmiga, tj. prezentacji 50 mg w populacji ogólnej z OAB w dawce 50 mg/dobę i prezentacji 25 mg w populacji osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek w dawce 25 mg/dobę, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, uzyskamy te same oszacowania kosztów, a także ICUR, co przedstawione w analizie ekonomicznej dla prezentacji 50 mg.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Betmiga (mirabegron). Wnioskowanym do refundacji wskazaniem jest II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi”.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą obliczeń były dane i prognozy dotyczące liczby zrefundowanych (dane DGL NFZ) lub sprzedanych (dane IMS, pozyskane od wnioskodawcy) opakowań leków antymuskarynowych, na podstawie których oszacowano odpowiednio: liczebności populacji docelowej oraz populacji obejmującej wszystkich chorych, u których mirabegron może być zastosowany we wnioskowanym wskazaniu (tj. II linii leczenia OAB).

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasu (lata 2015-2017), podając następującą argumentację: „zgodnie z wynikami *Analizy ekonomicznej* po 3 latach terapię mirabegronem przyjmuje marginalny odsetek chorych [2-3% - dop. AOTM], a faktyczny czas leczenia jest znacznie krótszy”.

#### Kluczowe założenia

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- kategoria odpłatności: odpłatność 30%;
- kwalifikacja do grupy limitowej: nowa grupa limitowa wg uzasadnienia wnioskodawcy: „Zgodnie z wnioskami *Analizy klinicznej* nie ma obecnie refundowanego preparatu zawierającego inną substancję czynną, będącego komparatorem dla produktu Betmiga w II linii leczenia farmakologicznego, ani innego preparatu zawierającego mirabegron. Stąd lek Betmiga nie powinien zostać zakwalifikowany do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych”;
- struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu: ze względu na brak finansowania ze środków publicznych leków w II linii leczenia OAB założono, że mirabegronem będzie leczonych w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w 1, 2 i 3 roku horyzontu analizy odpowiednio: [redacted] osób do tej pory nieotrzymujących leczenia przyczynowego.

#### Koszty

W ramach analizie wpływu na budżet uwzględniono te same kategorie kosztów, co w analizie ekonomicznej tj. koszty bezpośrednie różniące - koszty medyczne (koszty produktu leczniczego Betmiga i koszt środków absorpcyjnych). Nie uwzględniano kosztów nieróżniących i kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności).

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana oraz wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych IMS oraz danych refundacyjnych NFZ jedynie dla solifenacyny. Według *Zaleceń Zespołu Ekspertów* w wypadku braku skuteczności jednego leku lub nasilonych objawów ubocznych terapii chorzy zmieniają lek, co często przynosi pozytywny efekt zarówno w odniesieniu do skuteczności, jak i tolerancji. W związku z powyższym, aby uniknąć wliczania do populacji jednego pacjenta kilkakrotnie (jeśli leczył się więcej niż jednym lekiem) liczbę chorych wyznaczono na podstawie substancji o największym udziale w rynku leków antymuskarynowych (zarówno pod względem ilościowym, jak i wartościowym), czyli SOL. Dodatkowo zauważono, że spośród wszystkich dostępnych w Polsce leków antycholinergicznym SOL jest preparatem o najdłuższym czasie półtrwania. Substancja jest ponadto określona w *Zaleceniach Zespołu Ekspertów* jako lek o jednym z największych odsetków wyleczeń, z najlepszym stosunkiem skuteczności do tolerancji oraz jako jeden z najbezpieczniejszych preparatów”;

- „Do analizy włączono badanie *Wagg 2012*, w którym przedstawiono odsetki dyskontynuacji terapii solifenacyną i tolterodyną po 12 miesiącach (odpowiednio 65,00% oraz 71,80%). Mimo wyznaczenia populacji jedynie na wielkości refundacji SOL, konserwatywnie zdecydowano o włączeniu do analizy obu odsetków (kolejność stosowania leków nie jest znana). Liczbę dorosłych chorych leczonych lekami antymuskarynowymi pomnożono przez odsetek dla terapii TOL i w ten sposób uzyskano wariant minimalny populacji docelowej. Wariant maksymalny stworzono przy użyciu odsetka dla TOL, natomiast wariant prawdopodobny przy użyciu średniej z obu wartości”;
- „W publikacji *Wagg 2012* przedstawiono odsetki dyskontynuacji po 12 miesiącach, co jest okresem dwukrotnie dłuższym niż przyjęty czas leczenia TOL i SOL. Z uwagi na fakt, że według dostępnych danych większość chorych leczy się tylko pół roku, stwierdzić można, że liczba chorych zaprzestających leczenia jest dużo większa w pierwszym niż w drugim półroczu. Na podstawie tego założenia oraz z uwagi na brak innych danych do analizy konserwatywnie włączono wartości z publikacji *Wagg 2012*”;
- „Ze względu na brak informacji na temat czasu leczenia mirabegronem przyjęto założenie, że substancję podaje się tyle samo, ile leki antycholinergiczne, to jest około 6 miesięcy, co jest zgodne z medianą czasu leczenia obliczoną w *Analizie ekonomicznej*.”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W oszacowaniu wielkości populacji docelowej wykorzystano dane refundacyjne DGL NFZ dot. liczby zrefundowanych opakowań leków antymuskarynowych w 2013 r. Na podstawie tych danych oszacowano liczbę zrefundowanych DDD SOL w 2013 r. Wykorzystano informacje o średnim czasie trwania terapii SOL (tj. 6 mies. - <i>Radziszewski 2010, Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014</i>). Na tej podstawie obliczono liczebność populacji docelowej (od 7 262 w 1 roku do 15 214 chorych w 3 roku horyzontu analizy).</li> <li>▪ Oszacowania populacyjne wg ekspertów, do których z prośbą o opinię wystąpiła Agencja przedstawiono w rozdz. 2.4. <i>Problem zdrowotny</i>. Wg tych oszacowań do leczenia mirabegronem po niepowodzeniu terapii lekami antymuskarynowymi kwalifikowałoby się od około 5-6 tys. chorych (wg oszacowań własnych prof. M. Sosnowskiego - KK w dziedzinie urologii oraz prof. P. Radziszewskiego - KW w dziedzinie urologii) do około 15 tys. osób (według oszacowań własnych prof. P. Radziszewskiego - KW w dziedzinie urologii). Dane wskazane przez ekspertów są zatem zbliżone do oszacowań wnioskodawcy, [redacted]</li> </ul>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	W analizie wpływu na budżet powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. (aktualne na dzień złożenia wniosku jest Obwieszczenie z dnia 24 czerwca 2014), jednakże nie ma to wpływu na wyniki analizy wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały pozyskane przez wnioskodawcę od ekspertów klinicznych w ramach <i>advisory board</i> . W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, testowano wpływ zmiany odsetków dotyczących przejmowania rynku przez mirabegron w kolejnych latach horyzontu analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
udostępnionymi przez NFZ?		
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Patrz komentarz pod tabelą.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nieprawidłowo ekstrahowano dane w elektronicznej wersji modelu z arkusza zawierającego dane IMS dla SOL do arkusza dla populacji. Nieprawidłowość dotyczy przesunięcia prognoz dot. sprzedanych DDD SOL o 1 rok (wynika to ze zdublowania się roku 2016 w arkuszu IMS) w związku z czym oszacowania populacyjne dla roku 2013 są oszacowane na podstawie prognoz sprzedaży SOL w 2014 r. itd. Skutkuje to tym, że liczba chorych u których wnioskowana technologia może być zastosowana w horyzoncie analizy będzie mniejsza i wynosić będzie w latach horyzontu analizy tj. 2015, 2016 i 2017 odpowiednio: 115 143, 137 527, 159 910. Nie wpływa to na odpowiednie oszacowania w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, gdyż dane IMS zostały wykorzystane jedynie do oszacowania populacji chorych, u których mirabegron może być zastosowany, nie zaś populacji docelowej. Populacja docelowa była oszacowana na podstawie danych refundacyjnych DGL NFZ.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

### **Komentarz analityków Agencji**

- Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet, określił wielkość populacji docelowej na podstawie danych refundacyjnych (komunikat DGL NFZ) tylko dla SOL (jest to lek o największej wielkości sprzedaży ilościowej oraz jakościowej wśród refundowanych leków antymuskarynowych), co może stanowić ograniczenie, gdyż potencjalnie istnieją pacjenci leczeni tylko jednym lekiem antymuskarynowym np. tylko TOL. Jednakże nie odnaleziono bardziej wiarygodnych danych dotyczących odsetka osób, które stosują wyłącznie jeden lek antymuskarynowy tj. tylko SOL bądź tylko TOL.
- W analizie wnioskodawcy założono, że udział grupy chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, stosujących lek Betmiga w obniżonej dawce 25 mg/dobę wyniesie 4,52%. Jako źródło podanego odsetka wskazano następującą pozycję: „*Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012*”. Brak szczegółowości w opisie bibliograficznym wymienionej pozycji uniemożliwia weryfikację założonego przez wnioskodawcę odsetka osób kwalifikujących się do przyjmowania dawki mirabegronu 25 mg/dobę.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto odsetek dyskontynuacji leczenia mirabegronem po 12 miesiącach na poziomie 68,40%. Wartość tą oszacowano w oparciu o dane uzyskane z badania retrospektywnego *Wagg 2012*, w którym przedstawiono odsetki dyskontynuacji m.in solifenacyną i tolterodyną (terapii refundowanych w Polsce) po 12 miesiącach – wyniosły one odpowiednio 65,00% oraz 71,80%. Należy podkreślić, że dane te odpowiadają rzeczywistej praktyce klinicznej w UK (ang. *United Kingdom*), a całkowita liczba pacjentów włączona do badania wyniosła 4833 osób.

Wnioskodawca tłumaczy takie podejście faktem nieodnalezienia danych dla odsetków dyskontynuacji terapii mirabegronem w analizowanym wskazaniu.

Wnioskowanie na temat odsetka dyskontynuacji terapii mirabegronem na podstawie odsetków uzyskanych dla leków antymuskarynowych obarczone jest niepewnością, jednakże nie odnaleziono innych, bardziej wiarygodnych danych.

Należy również zauważyć, że w *Raporcie STA 2013*, wykonanym przez ERG przeprowadzono metaanalizę MTC (ang. *mixed treatment comparison*) 22 RCT, której wyniki sugerują brak istotnych

statystycznie różnic pomiędzy mirabegronem 50 mg a terapiami refundowanych w Polsce tj. solifenacyną i tolterodyną, w odniesieniu do odsetka dyskontynuacji.

Ponadto w badaniu RCT TAURUS (publikacja *Chapple 2013a*) włączonym do AWA podane odsetki pacjentów, którzy przegrali terapię mirabegronem 50 mg oraz tolterodyną, w 12. miesięcznym okresie obserwacji, również były zbliżone w obu badanych grupach i wyniosły odpowiednio 22,8% vs 23,6%. Przy czym należy zauważyć, że dane te dotyczą badania klinicznego, a w rzeczywistej praktyce uzyskiwane odsetki dyskontynuacji mogą być wyższe, co pokazuje badanie *Wagg 2014*.

- W analizie wnioskodawcy wyniki (zarówno w scenariuszu nowym jak i w scenariuszu inkrementalnym) dla prezentacji 25 mg oraz przy uwzględnieniu średniego kosztu ważonego udziałami w rynku prezentacji 50 mg oraz 25 mg, oszacowano przy założeniu dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę, co jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL Betmiga dla populacji ogólnej z OAB. Należy przy tym zauważyć, że przyjmując takie założenie, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, zostanie uzyskany dwukrotnie wyższy koszt stosowania prezentacji 25 mg w porównaniu do prezentacji 50 mg. W przypadku prezentacji 25 mg, założone przez wnioskodawcę dawkowanie 50 mg/dobę (tj. 2 tabletki na dobę), potencjalnie jest możliwe, jednakże biorąc pod uwagę fakt, iż wówczas odpłatność pacjenta jest dwukrotnie wyższa niż w przypadku prezentacji 50 mg, wariant ten wydaje się mało prawdopodobny.

Należy przy tym zauważyć, że według ChPL Betmiga, stosowanie obniżonej dawki 25 mg/dobę zaleca się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. W opinii analityków Agencji, zakładając stosowanie mirabegronu zgodnie z ChPL Betmiga, tj. prezentacji 50 mg w populacji ogólnej z OAB w dawce 50 mg/dobę i prezentacji 25 mg w populacji osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek w dawce 25 mg/dobę, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, uzyskamy te same oszacowania w scenariuszach nowym i inkrementalnym, co oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dla prezentacji 50 mg.

Mając na uwadze powyższe, według analityków Agencji, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem w analizie wpływu na budżet wydaje się oszacowanie dla prezentacji 50 mg.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	Rok 1: 137 527 Rok 2: 159 910 Rok 3: 182 293		
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	<b>Wariant minimalny:</b> Rok 1: 17 253 Rok 2: 18 382 Rok 3: 19 311	<b>Wariant podstawowy:</b> Rok 1: 18 155 Rok 2: 19 344 Rok 3: 20 321	<b>Wariant maksymalny:</b> Rok 1: 19 058 Rok 2: 20 305 Rok 3: 21 331
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<b>Rok</b>	<b>Wariant</b>	
		<b>Minimalny</b>	<b>Podstawowy</b>
	1		
	2		
3			

\*dane zaokrąglone do pełnych liczb



Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów, których podstawą były dane i prognozy dotyczące liczby zrefundowanych opakowań i DDD SOL (dane refundacyjne NFZ).

Poniżej przedstawiono wyniki według modelu wnioskodawcy dla scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania ze środków publicznych mirabegronu w II linii leczenia OAB - wydatki ponoszone przez płatnika publicznego są równe kosztom ponoszonym na finansowanie środków absorpcyjnych.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący - wariant podstawowy (według modelu wnioskodawcy)

Wariant	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
PODSTAWOWY	Koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł
	Koszt środków absorpcyjnych	6 862 737 zł	7 311 860 zł	7 681 396 zł
	<b>ŁĄCZNI</b>	<b>6 862 737 zł</b>	<b>7 311 860 zł</b>	<b>7 681 396 zł</b>
<b>Perspektywa wspólna (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta)</b>				
PODSTAWOWY	Koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł
	Koszt środków absorpcyjnych	10 635 503 zł	11 331 529 zł	11 904 216 zł
	<b>ŁĄCZNI</b>	<b>10 635 503 zł</b>	<b>11 331 529 zł</b>	<b>11 904 216 zł</b>

Poniżej przedstawiono wyniki według modelu wnioskodawcy dla scenariusza nowego, zakładającego finansowanie mirabegronu w II linii leczenia OAB.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, bez RSS (z RSS) – dawkowanie mirabegronu 50 mg/dobę, wariant podstawowy (według modelu wnioskodawcy)

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez RSS (z RSS)</b>				
	Betmiga 50 mg	Koszt leku	5 347 959 zł (5 164 936 zł)	8 546 923 zł (8 254 422 zł)	11 223 597 zł (10 839 493 zł)
		Koszt środków absorpcyjnych	6 427 153 zł	6 615 723 zł	6 767 247 zł
		<b>ŁĄCZNI</b>	<b>11 775 111 zł (11 592 089 zł)</b>	<b>15 162 646 zł (14 870 145 zł)</b>	<b>17 990 845 zł (17 606 741 zł)</b>
	Betmiga 25 mg*	Koszt leku	10 695 917 zł (10 329 872 zł)	17 093 845 zł (16 508 844 zł)	22 447 194 zł (21 678 986 zł)
		Koszt środków absorpcyjnych	6 427 153 zł	6 615 723 zł	6 767 247 zł
		<b>ŁĄCZNI</b>	<b>17 123 070 zł (16 757 024 zł)</b>	<b>23 709 568 zł (23 124 567 zł)</b>	<b>29 214 442 zł (28 446 234 zł)</b>
	Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	5 396 304 zł (5 211 627 zł)	8 624 187 zł (8 329 042 zł)	11 325 059 zł (10 937 482 zł)
		Koszt środków absorpcyjnych	6 427 153 zł	6 615 723 zł	6 767 247 zł
		<b>ŁĄCZNI</b>	<b>11 823 457 zł (11 638 780 zł)</b>	<b>15 239 910 zł (14 944 765 zł)</b>	<b>18 092 306 zł (17 704 730 zł)</b>
	<b>Perspektywa wspólna (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta), bez RSS (z RSS)</b>				
	Betmiga 50 mg	Koszt leku	7 639 941 zł (7 456 918 zł)	12 209 889 zł (11 917 389 zł)	16 033 710 zł (15 649 606 zł)
		Koszt środków absorpcyjnych	9 680 602 zł	9 805 439 zł	9 900 195 zł
		<b>ŁĄCZNI</b>	<b>17 320 543 zł (17 137 520 zł)</b>	<b>22 015 329 zł (21 722 828 zł)</b>	<b>25 933 905 zł (25 549 801 zł)</b>
	Betmiga 25 mg*	Koszt leku	15 279 882 zł (14 913 836 zł)	24 419 779 zł (23 834 778 zł)	32 067 421 zł (31 299 212 zł)
Koszt środków absorpcyjnych		9 680 602 zł	9 805 439 zł	9 900 195 zł	
<b>ŁĄCZNI</b>		<b>24 960 484 zł (24 594 439 zł)</b>	<b>34 225 218 zł (33 640 217 zł)</b>	<b>41 967 615 zł (41 199 407 zł)</b>	
Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	7 709 006 zł (7 524 329 zł)	12 320 267 zł (12 025 122 zł)	16 178 655 zł (15 791 079 zł)	
	Koszt środków absorpcyjnych	9 680 602 zł	9 805 439 zł	9 900 195 zł	
	<b>ŁĄCZNI</b>	<b>17 389 608 zł (17 204 931 zł)</b>	<b>22 125 706 zł (21 830 561 zł)</b>	<b>26 078 850 zł (25 691 273 zł)</b>	

\* przy założeniu populacji ogólnej pacjentów z OAB oraz dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę; \*\*przy uwzględnieniu średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg – udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.

Poniżej przedstawiono inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet w formie tabelarycznej w wariantcie podstawowym, uzyskane na podstawie modelu wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne, bez RSS (z RSS) - dawkowanie mirabegronu 50 mg/dobę, wariant podstawowy (według modelu wnioskodawcy)

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez RSS (z RSS)</b>				
Betmiga 50 mg	Koszt leku	+5 347 959 zł (+5 164 936 zł)	+8 546 923 zł (+8 254 422 zł)	+11 223 597 zł (+10 839 493 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-435 585 zł	-696 136 zł	-914 148 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+4 912 374 zł (+4 729 351 zł)</b>	<b>+7 850 786 zł (+7 558 286 zł)</b>	<b>+10 309 449 zł (+9 925 345 zł)</b>
Betmiga 25 mg*	Koszt leku	+10 695 917 zł (+10 329 872 zł)	+17 093 845 zł (+16 508 844 zł)	+22 447 194 zł (+21 678 986 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-435 585 zł	-696 136 zł	-914 148 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+10 260 333 zł (+9 894 287 zł)</b>	<b>+16 397 709 zł (+15 812 708 zł)</b>	<b>+21 533 046 zł (+20 764 838 zł)</b>
Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	+5 396 304 zł (+5 211 627 zł)	+8 624 187 zł (+8 329 042 zł)	+11 325 059 zł (+10 937 482 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-435 585 zł	-696 136 zł	-914 148 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+4 960 719 zł (+4 776 042 zł)</b>	<b>+7 928 050 zł (+7 632 906 zł)</b>	<b>+10 410 910 zł (+10 023 334 zł)</b>
<b>Perspektywa wspólna (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta), bez RSS (z RSS)</b>				
Betmiga 50 mg	Koszt leku	+7 639 941 zł (+7 456 918 zł)	+12 209 889 zł (+11 917 389 zł)	+16 033 710 zł (+15 649 606 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-954 901 zł	-1 526 090 zł	-2 004 021 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+6 685 040 zł (+6 502 017 zł)</b>	<b>+10 683 800 zł (+10 391 299 zł)</b>	<b>+14 029 689 zł (+13 645 585 zł)</b>
Betmiga 25 mg*	Koszt leku	+15 279 882 (+14 913 836)	+24 419 779 (+23 834 778)	+32 067 421 (+31 299 212)
	Koszt środków absorpcyjnych	-954 901	-1 526 090	-2 004 021
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+14 324 981 (+13 958 936)</b>	<b>+22 893 689 (+22 308 688)</b>	<b>+30 063 399 (+29 295 191)</b>
Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	+7 709 006 (+7 524 329)	+12 320 267 (+12 025 122)	+16 178 655 (+15 791 079)
	Koszt środków absorpcyjnych	-954 901	-1 526 090	-2 004 021
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+6 754 105 (+6 569 428)</b>	<b>+10 794 177 (+10 499 032)</b>	<b>+14 174 634 (+13 787 057)</b>

\* przy założeniu populacji ogólnej pacjentów z OAB oraz dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę; \*\*przy uwzględnieniu średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg – udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.

Poniżej przedstawiono także inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet w formie tabelarycznej scenariuszów skrajnych, uzyskane na podstawie modelu wnioskodawcy.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne, bez RSS (z RSS) - dawkowanie mirabegronu 50 mg/dobę, warianty skrajne (według modelu wnioskodawcy)

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez RSS (z RSS)</b>				
Betmiga 50 mg	Koszt leku	+5 082 124 zł (+4 908 199 zł)	+8 122 076 zł (+7 844 115 zł)	+10 665 699 zł (+10 300 688 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-413 933 zł	-661 533 zł	-868 708 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+4 668 192 zł (+4 494 267 zł)</b>	<b>+7 460 542 zł (+7 182 581 zł)</b>	<b>+9 796 991 zł (+9 431 980 zł)</b>
Betmiga 25 mg*	Koszt leku	+10 164 249 zł (+9 816 399)	+16 244 151 zł (+15 688 229 zł)	+21 331 398 zł (+20 601 376 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-413 933 zł	-661 533 zł	-868 708 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+9 750 316 zł (+9 402 466 zł)</b>	<b>+15 582 618 zł (+15 026 696 zł)</b>	<b>+20 462 690 zł (+19 732 668 zł)</b>
Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	+5 128 067 zł (+4 952 569 zł)	+8 195 499 zł (+7 915 025 zł)	+10 762 117 zł (+10 393 806 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-413 933 zł	-661 533 zł	-868 708 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+4 714 134 zł (+4 538 637 zł)</b>	<b>+7 533 966 zł (+7 253 492 zł)</b>	<b>+9 893 409 zł (+9 525 098 zł)</b>

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa wspólna (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta), bez RSS (z RSS)</b>				
Betmiga 50 mg	Koszt leku	+7 260 178 zł (+7 086 253 zł)	+11 602 965 zł (+11 325 004 zł)	+15 236 713 zł (+14 871 702 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-907 435 zł	-1 450 231 zł	-1 904 406 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+6 352 743 zł (+6 178 818 zł)</b>	<b>+10 152 734 zł (+9 874 773 zł)</b>	<b>+13 332 307 zł (+12 967 296 zł)</b>
Betmiga 25 mg*	Koszt leku	+14 520 355 zł (+14 172 505 zł)	+23 205 930 zł (+22 650 008 zł)	+30 473 426 zł (+29 743 404 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-907 435 zł	-1 450 231 zł	-1 904 406 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+13 612 920 zł (+13 265 070 zł)</b>	<b>+21 755 699 zł (+21 199 777 zł)</b>	<b>+28 569 020 zł (+27 838 997 zł)</b>
Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	+7 325 810 zł (+7 150 312 zł)	+11 707 856 zł (+11 427 382 zł)	+15 374 453 zł (+15 006 142 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-907 435 zł	-1 450 231 zł	-1 904 406 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+6 418 375 zł (+6 242 877 zł)</b>	<b>+10 257 625 zł (+9 977 151 zł)</b>	<b>+13 470 047 zł (+13 101 736 zł)</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez RSS (z RSS)</b>				
Betmiga 50 mg	Koszt leku	+5 613 793 zł (+5 421 673 zł)	+8 971 770 zł (+8 664 730 zł)	+11 781 495 zł (+11 378 298 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-457 237 zł	-730 740 zł	-959 588 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+5 156 556 zł (+4 964 436 zł)</b>	<b>+8 241 030 zł (+7 933 990 zł)</b>	<b>+10 821 907 zł (+10 418 710 zł)</b>
Betmiga 25 mg*	Koszt leku	+11 227 586 zł (+10 843 345 zł)	+17 943 539 zł (+17 329 459 zł)	+23 562 991 zł (+22 756 597 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-457 237 zł	-730 740 zł	-959 588 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+10 770 349 zł (+10 386 108 zł)</b>	<b>+17 212 799 zł (+16 598 719 zł)</b>	<b>+22 603 402 zł (+21 797 008 zł)</b>
Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	+5 664 541 zł (+5 470 684 zł)	+9 052 874 zł (+8 743 059 zł)	+11 888 000 zł (+11 481 158 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-457 237 zł	-730 740 zł	-959 588 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+5 207 305 zł (+5 013 448 zł)</b>	<b>+8 322 135 zł (+8 012 319 zł)</b>	<b>+10 928 412 zł (+10 521 570 zł)</b>
<b>Perspektywa wspólna (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta), bez RSS (z RSS)</b>				
Betmiga 50 mg	Koszt leku	+8 019 704 zł (+7 827 584 zł)	+12 816 814 zł (+12 509 774 zł)	+16 830 708 zł (+16 427 511 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-1 002 367 zł	-1 601 948 zł	-2 103 636 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+7 017 337 zł (+6 825 217 zł)</b>	<b>+11 214 866 zł (+10 907 826 zł)</b>	<b>+14 727 071 zł (+14 323 874 zł)</b>
Betmiga 25 mg*	Koszt leku	+16 039 408 zł (+15 655 167 zł)	+25 633 627 zł (+25 019 547 zł)	+33 661 415 zł (+32 855 021 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-1 002 367 zł	-1 601 948 zł	-2 103 636 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+15 037 041 zł (+14 652 801 zł)</b>	<b>+24 031 679 zł (+23 417 599 zł)</b>	<b>+31 557 779 zł (+30 751 385 zł)</b>
Betmiga 25/50 mg**	Koszt leku	+8 092 202 zł (+7 898 345 zł)	+12 932 678 zł (+12 622 862 zł)	+16 982 857 zł (+16 576 015 zł)
	Koszt środków absorpcyjnych	-1 002 367 zł	-1 601 948 zł	-2 103 636 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+7 089 835 zł (+6 895 978 zł)</b>	<b>+11 330 730 zł (+11 020 914 zł)</b>	<b>+14 879 221 zł (+14 472 379 zł)</b>

\* przy założeniu populacji ogólnej pacjentów z OAB oraz dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę; \*\*przy uwzględnieniu średniego ważonego kosztu terapii lekiem Betmiga 50 mg oraz 25 mg – udział prezentacji 25 mg określono na 4,52%.

Według modelu wnioskodawcy, wyniki inkrementalnej analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją mirabegronu spowoduje wzrost kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wzrost kosztów z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta.

#### **Komentarz analityków Agencji**

W analizie wnioskodawcy wyniki (zarówno w scenariuszu nowym jak i w scenariuszu inkrementalnym) dla prezentacji 25 mg oraz przy uwzględnieniu średniego kosztu ważonego udziałami w rynku prezentacji 50 mg oraz 25 mg, oszacowano przy założeniu dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę, co jest zgodne z dawkowaniem wskazanych w ChPL Betmiga dla populacji ogólnej z OAB. Należy przy tym zauważyć, że przyjmując takie założenie, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, zostanie

uzyskany dwukrotnie wyższy koszt stosowania prezentacji 25 mg w porównaniu do prezentacji 50 mg. W przypadku prezentacji 25 mg, założone przez wnioskodawcę dawkowanie 50 mg/dobę (tj. 2 tabletki na dobę), potencjalnie jest możliwe, jednakże biorąc pod uwagę fakt, iż wówczas odpłatność pacjenta jest dwukrotnie wyższa niż w przypadku prezentacji 50 mg, wariant ten wydaje się mało prawdopodobny.

Należy przy tym zauważyć, że według ChPL Betmiga, stosowanie obniżonej dawki 25 mg/dobę zaleca się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. W opinii analityków Agencji, zakładając stosowanie mirabegronu zgodnie z ChPL Betmiga, tj. prezentacji 50 mg w populacji ogólnej z OAB w dawce 50 mg/dobę i prezentacji 25 mg w populacji osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek w dawce 25 mg/dobę, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, uzyskamy te same oszacowania w scenariuszach nowym i inkrementalnym, co oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dla prezentacji 50 mg.

Mając na uwadze powyższe, według analityków Agencji, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem w analizie wpływu na budżet wydaje się oszacowanie dla prezentacji 50 mg.

Według modelu wnioskodawcy, dla prezentacji 50 mg, z perspektywy płatnika publicznego w wariantach podstawowym szacowany wzrost kosztów w stosunku do scenariusza obecnego określono:

- w wariantach podstawowym na: 4,91 mln zł (z RSS: 4,73 mln zł); 7,85 mln zł (z RSS: 7,56 mln zł) oraz 10,31 mln zł (z RSS: 9,93 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku,
- w wariantach minimalnym na: 4,67 mln zł (z RSS: 4,49 mln zł); 7,46 mln zł (z RSS: 7,18 mln zł) oraz 9,80 mln zł (z RSS: 9,43 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy,
- w wariantach maksymalnym na: 5,16 mln zł (z RSS: 4,96 mln zł); 8,24 mln zł (z RSS: 7,93 mln zł) oraz 10,82 mln zł (z RSS: 10,42 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku.

Według modelu wnioskodawcy, dla prezentacji 50 mg, z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) szacowany wzrost kosztów w stosunku do scenariusza obecnego określono:

- w wariantach podstawowym na: 6,69 mln zł (z RSS: 6,50 mln zł), 10,68 mln zł (z RSS: 10,39 mln zł) oraz 14,03 mln zł (z RSS: 13,65 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku,
- w wariantach minimalnym na: 6,35 mln zł (z RSS: 6,18 mln zł), 10,15 mln zł (z RSS: 9,87 mln zł) oraz 13,33 mln zł (z RSS: 12,97 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku,
- w wariantach maksymalnym na: 7,02 mln zł (z RSS: 6,83 mln zł), 11,21 mln zł (z RSS: 10,91 mln zł) oraz 14,73 mln zł (z RSS: 14,32 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono również inkrementalne wyniki analizy wrażliwości według modelu wnioskodawcy, dla zmiany następujących założeń w modelu elektronicznym BIA dla prezentacji 50 mg względem wariantu podstawowego:

- zmiana średniego odsetka pacjentów zaprzestających terapii MIR po 12 miesiącach z 68,4% przyjętych w analizie podstawowej na wartość minimalną (50%) i maksymalną (100%),
- zmiana udziałów mirabegronu w rynku :
  - w I roku horyzontu analizy z [ ] na wartość minimalną (30%) i maksymalną (50%),
  - w II roku horyzontu analizy z [ ] na wartość minimalną (50%) i maksymalną (70%),
  - w III roku horyzontu analizy z [ ] na wartość minimalną (50%) i maksymalną (100%).

Tabela 36. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne, bez RSS (z RSS)

Parametr		Rok 1	Rok 2	Rok 3	
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez RSS (z RSS)</b>					
<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b>	<b>Średni odsetek pacjentów zaprzestających terapii MIR po 12 miesiącach</b>	50,00%	3 590 917 zł (3 457 128 zł)	5 738 879 zł (5 525 063 zł)	7 536 147 zł (7 255 369 zł)
		100,00%	7 181 833 zł (6 914 256 zł)	11 477 758 zł (11 050 125 zł)	15 072 294 zł (14 510 738 zł)
	<b>Udział w rynku MIR w I roku</b>	30,00%	3 684 280 zł (3 547 013 zł)	7 850 786 zł (7 558 286 zł)	10 309 449 zł (9 925 345 zł)
		50,00%	6 140 467 zł (5 911 689 zł)	7 850 786 zł (7 558 286 zł)	10 309 449 zł (9 925 345 zł)
	<b>Udział w rynku MIR w II roku</b>	50,00%	4 912 374 zł (4 729 351 zł)	6 542 322 zł (6 298 571 zł)	10 309 449 zł (9 925 345 zł)
		70,00%	4 912 374 zł (4 729 351 zł)	9 159 250 zł (8 818 000 zł)	10 309 449 zł (9 925 345 zł)
	<b>Udział w rynku MIR w III roku</b>	50,00%	4 912 374 zł (4 729 351 zł)	7 850 786 zł (7 558 286 zł)	6 872 966 zł (6 616 897 zł)
		100,00%	4 912 374 zł (4 729 351 zł)	7 850 786 zł (7 558 286 zł)	13 745 932 zł (13 233 793 zł)

Parametr		Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa wspólna (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta), bez RSS (z RSS)</b>				
<b>Średni odsetek pacjentów zaprzestających terapii MIR po 12 miesiącach</b>	50,00%	4 886 725 zł (4 752 937 zł)	7 809 795 zł (7 595 979 zł)	10 255 621 zł (9 974 843 zł)
	100,00%	9 773 450 zł (9 505 873 zł)	15 619 590 zł (15 191 958 zł)	20 511 241 zł (19 949 686 zł)
<b>Udział w rynku MIR w I roku</b>	30,00%	5 013 780 zł (4 876 513 zł)	10 683 800 zł (10 391 299 zł)	14 029 689 zł (13 645 585 zł)
	50,00%	8 356 300 zł (8 127 522 zł)	10 683 800 zł (10 391 299 zł)	14 029 689 zł (13 645 585 zł)
<b>Udział w rynku MIR w II roku</b>	50,00%	6 685 040 zł (6 502 017 zł)	8 903 166 zł (8 659 416 zł)	14 029 689 zł (13 645 585 zł)
	70,00%	6 685 040 zł (6 502 017 zł)	12 464 433 zł (12 123 182 zł)	14 029 689 zł (13 645 585 zł)
<b>Udział w rynku MIR w III roku</b>	50,00%	6 685 040 zł (6 502 017 zł)	10 683 800 zł (10 391 299 zł)	9 353 126 zł (9 097 057 zł)
	100,00%	6 685 040 zł (6 502 017 zł)	10 683 800 zł (10 391 299 zł)	18 706 252 zł (18 194 113 zł)

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że parametrem, który w największym stopniu wpływa na wzrost wydatków w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej jest przyjęcie średniego odsetka 100% pacjentów zaprzestających terapii mirabegronem po 12 miesiącach. Oszacowany koszt inkrementalny w kolejnych latach horyzontu analizy, w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od 7,18 mln zł do 15,07 mln zł (w wariancie z RSS od 6,91 mln zł do 14,51 mln zł), zaś w perspektywie wspólnej od 9,77 mln zł do 20,51 mln zł (w wariancie z RSS od 9,51 mln zł do 19,95 mln zł) - tj. nastąpił wzrost o 46,20% w stosunku do wariantu podstawowego zakładającego średni odsetek dyskontynuacji terapii mirabegronem po 12 miesiącach na poziomie 68,40%.

Parametrem, który w kolejnych latach analizy w największym stopniu wpływa na zmniejszenie wydatków w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej jest przyjęcie średniego odsetka 50% pacjentów zaprzestających terapii mirabegronem po 12 miesiącach. Oszacowany koszt inkrementalny w kolejnych latach horyzontu analizy, w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od 3,59 mln zł do 7,54 mln zł (w wariancie z RSS od 3,46 mln zł do 7,26 mln zł), zaś w perspektywie wspólnej od 4,89 mln zł do 10,26 mln zł (w wariancie z RSS od 4,75 mln zł do 9,97 mln zł) - tj. nastąpił spadek o 26,90% w stosunku do wariantu podstawowego.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, śsspż i wyrobów medycznych polega na utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla leków Viread (tenofowir), Baraclude (entekawir) oraz Hepsera (adefowir), w której limit finansowania zostanie określony na poziomie ceny hurtowej leku Baraclude 1 mg, 30 tabl. Obecnie leki te są refundowane w różnych grupach limitowych w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10: B18.1)”.

Przyjęty w analizie racjonalizacyjnej 3-letni horyzont czasowy (na lata 2015-2017) jest tożsamy z tym uwzględnionym w analizie wpływu na budżet. Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 37. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Rozwiązanie	Wyniki analizy racjonalizacyjnej		
	1 rok	2 rok	3 rok
Szacowane oszczędności wynające z utworzenia wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych Viread, Hepsera i Baraclude	15,83 mln zł	16,96 mln zł	17,80 mln zł
Szacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariacie maksymalnym bez RSS (z RSS)	5,16 mln zł (4,96 mln zł)	8,24 mln zł (7,93 mln zł)	10,82 mln zł (10,42 mln zł)
<b>Łączne oszczędności płatnika publicznego bez RSS (z RSS)</b>	<b>10,67 mln zł (10,86 mln zł)</b>	<b>8,72 mln zł (9,03 mln zł)</b>	<b>6,98 mln zł (7,38 mln zł)</b>

Zaproponowane poprzez wnioskodawcę rozwiązanie polegające na utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla produktów Viread, Hepsera i Baraclude pozwoli na oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości od 15,83 mln zł do 17,80 mln zł, co przy szacowanych maksymalnych wydatkach ponoszonych w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Betmiga, pozwoli zaoszczędzić w budżecie płatnika kwotę od 10,67 mln zł do 6,98 mln zł bez RSS (z RSS od 10,86 mln do 7,38 mln zł).

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W dniu 10 i 17.09.2014 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych i rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego w II linii leczenia nadreaktywności pęcherza moczowego i nietrzymania moczu u dorosłych. Uwzględniano najbardziej aktualne wytyczne z danego kraju/regionu. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje kliniczne wydane po 2010 r. opublikowane w j. polskim lub angielskim.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 wytyczne i zalecenia rekomendujące stosowanie mirabegronu w II linii terapii, w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, istnienia przeciwwskazań lub wystąpienia nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii pęcherza nadreaktywnego (AUA 2014, NICE 2013, Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014) lub nietrzymania moczu (NICE 2013).

Tabela 38. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Stany Zjednoczone American Urological Association (AUA) 2014 rok <u>Źródła finansowania:</u> część autorów przeglądu zadeklarowała różne powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi	Wytyczne dotyczą postępowania w pęcherzu nadreaktywnym (nieneurogenym) u dorosłych	Przegląd systematyczny i opinie ekspertów.	Wytyczne rekomendują stosowanie mirabegronu w II linii leczenia OAB. Jeżeli pacjent doświadcza nieodpowiedniej kontroli objawów lub nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii jednym lekiem antymuskarynowym, rekomendują zmianę dawki lub sugerują wypróbować inny lek antymuskarynowy lub inh bitor receptorów adrenergicznych β3.
Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence	Wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu u kobiet.	Aktualizacja wytycznych z 2006 r., przegląd systematyczny.	Wytyczne precyzują, że u chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne efekty uboczne możliwe jest zastosowanie

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
(NICE )  2013 rok <u>Źródło finansowania:</u> brak danych			mirabegronu (wytyczne w dalszej części odwołują się do dokumentu NICE 2013 – wytycznych <i>Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder 2013</i> , które przedstawiono poniżej).
	Wytyczne dotyczą stosowania mirabegronu w objawach pęcherza nadreaktywnego.	<i>Technology Appraisal</i>	Wytyczne rekomendują stosowanie w II linii leczenia mirabegronu (leku, który nie ma lepszej efektywności względem leków antymuskarynowych natomiast ma inny profil działań niepożądanych) jako leczenia opcjonalnego, w przypadku, gdy leki antymuskarynowe są przeciwwskazane, nie obserwuje się efektu klinicznego po ich zastosowaniu lub ich działania niepożądane są nieakceptowalne dla danego pacjenta. Osoby, które są w trakcie przyjmowania mirabegronu, a nie należą do populacji, która została opisana wyżej, powinny kontynuować leczenie do czasu kiedy oni sami, lub lekarz prowadzący nie stwierdzą, że trzeba je przerwać. Rekomendowana jest dawka 50 mg, a w przypadku niewydolności wątroby – 25 mg.
Polska Zalecenia Zespołu Ekspertów  2014 rok <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Zalecenia dotyczą leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych.	Konsensus ekspertów	Wytyczne w II linii leczenia, jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne, rekomendują zastosowanie z wyboru mirabegronu (jedynej zarejestrowany preparat beta-3-adrenomimetyczny).

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się do finansowania produktu leczniczego Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące mirabegronu w II linii leczenia objawów OAB i nietrzymania moczu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	Stany zjednoczone	AUA 2013	+			Rekomendowany w II linii leczenia OAB, przy nieodpowiedniej kontroli objawów lub nieakceptowalnych efektach ubocznych w terapii jednym lekiem antymuskarynowym
	Wielka Brytania	NICE 2013	+			Rekomendowany u chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne efekty uboczne
		NICE 2013	+			Rekomendowany w II linii leczenia OAB, w przypadku, gdy leki antymuskarynowe są przeciwwskazane, nie obserwuje się efektu klinicznego po ich zastosowaniu lub ich działania niepożądane są nieakceptowalne
	Polska	Zalecenia Zespołu ekspertów 2014	+			Rekomendowany w II linii leczenia OAB, jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	Nie odnaleziono					

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 40. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Kraj	Refundacja (tak/nie)		Poziom refundacji (%)		Warunki refundacji (ograniczenia)		Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)	
	Betmiga 25 mg	Betmiga 50 mg	Betmiga 25 mg	Betmiga 50 mg	Betmiga 25 mg	Betmiga 50 mg	Betmiga 25 mg	Betmiga 50 mg
Austria	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Belgia	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Bułgaria	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Cypr	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
<b>Chorwacja</b>	<b>Nie</b>	<b>Nie</b>	-	-	-	-	-	-
Czechy	Nie	Tak	-	86,46%	-	Warunki refundacji opisano pod tabelą*	-	Brak
Dania	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
<b>Estonia</b>	<b>Nie</b>	<b>Nie</b>	-	-	-	-	-	-
Finlandia	Nie	Tak	-	35%	-	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	-	Brak
Francja	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
<b>Grecja</b>	<b>Nie</b>	<b>Tak</b>	-	<b>75%</b>	-	<b>Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji</b>	-	<b>Brak</b>
Hiszpania	Nie	Tak	-	50%-90%	-	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	-	Brak
Holandia	Nie	Tak	-	73,30%	-	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	-	Brak
Irlandia	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Islandia	Tak	Tak	100%	100%	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji		Brak	Brak
Liechtenstein	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
<b>Litwa</b>	<b>Nie</b>	<b>Nie</b>	-	-	-	-	-	-
Luksemburg	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
<b>Łotwa</b>	<b>Nie</b>	<b>Nie</b>	-	-	-	-	-	-
Malta	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Niemcy	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Norwegia	Tak	Tak	100%	100%	Brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji		Brak	Brak
<b>Portugalia</b>	<b>Nie</b>	<b>Nie</b>	-	-	-	-	-	-
Rumunia	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
<b>Słowacja</b>	<b>Nie</b>	<b>Tak</b>	-	<b>93,31%</b>	-	Warunki refundacji opisano pod tabelą**	-	<b>Brak</b>
Słowenia	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Szwajcaria	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-
Szwecja	Tak	Tak	100%	100%	Refundacja u pacjentów z objawami OAB, u których występuje nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekami antymuskarynowymi		Brak	Brak
<b>Węgry</b>	<b>Nie</b>	<b>Nie</b>	-	-	-	-	-	-
Wielka Brytania	Tak	Tak	100%	100%	Refundacja u pacjentów z objawami OAB, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane lub nieskuteczne lub powoduje występowanie nieakceptowanych działań niepożądanych		Brak	Brak
Włochy	Nie	Nie	-	-	-	-	-	-

\*Refundowany u pacjentów z objawami pęcherza nadreaktywnego w III linii leczenia. Mirabegron jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których występuje nietolerancja (przerwanie leczenia z powodu znaczących działań niepożądanych) lub brak skuteczności (redukcja ilości epizodów parcia naglącego lub redukcja ilości epizodów nagłego nietrzymania moczu o mniej niż 50% oraz redukcja ilości mikcji o mniej niż 20%) dla wcześniej stosowanych leków o przedłużonym uwalnianiu lub leków o przeskórnej formie podania (oksybutyniny, tolterodyny, daryfenacyny fezoterodyny). Po 3 miesiącach leczenia, stan chorego jest oceniany na podstawie danych z wywiadu lekarskiego i porównywany ze stanem przed rozpoczęciem leczenia mirabegronem. Jeżeli w trakcie doby nastąpi zmniejszenie ilości mikcji o co najmniej 20% lub nastąpi zmniejszenie ilości parć naglących lub epizodów nagłego nietrzymania moczu o co najmniej 50% to następuje dalsza refundacja terapii. Do wypisania leku refundowanego prawo mają lekarze urologi i ginekolodzy;

\*\*Refundowany u pacjentów z objawami pęcherza nadreaktywnego w II linii leczenia u których wystąpiła nietolerancja na wcześniej stosowane takie leki jak oksybutynina w formie doustnej, propiwerina i chlorek trospium. Jeżeli po trzech miesiącach stosowania mirabegronu nie nastąpi poprawa, dalsze leczenie nie jest refundowane. Do wypisania leku refundowanego prawo mają lekarze urologi i ginekolodzy



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Betmiga 25 mg jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA, natomiast Betmiga 50 mg w 10 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Prezentacja leku 25 mg jest w tych krajach finansowana w 100%. Również w dawce 50 mg, najczęstszym poziomem refundacji jest 100% (w 4 krajach), natomiast w pozostałych krajach poziom refundacji prezentacji 50 mg mieści się w przedziale 35-93,31%.

W 2 krajach finansowanie leku Betmiga w prezentacji 25 mg oraz 50 mg jest ograniczone do pacjentów z objawami OAB, którzy wykazali nietolerancję na wcześniejsze leczenie antymuskarynowe (Szwecja) i dodatkowo - jest one przeciwwskazane, nieskuteczne lub występują nieakceptowalne działania niepożądane (Wielka Brytania). Poza tymi ograniczeniami, finansowanie leku Betmiga w prezentacji 50 mg jest ograniczone w Czechach oraz Słowacji. W Czechach lek jest refundowany pacjentom z objawami OAB w III linii leczenia, u których występuje nietolerancja lub brak skuteczności dla wcześniej stosowanych leków o przedłużonym uwalnianiu lub leków o przezskórnej formie podania. Po 3 miesiącach leczenia, stan chorego jest oceniany na podstawie danych z wywiadu lekarskiego i porównywany ze stanem przed rozpoczęciem leczenia mirabegronem. Jeżeli w trakcie doby nastąpi zmniejszenie ilości mikcji o co najmniej 20% lub nastąpi zmniejszenie ilości parć naglących lub epizodów nagłego nietrzymania moczu o co najmniej 50% to następuje dalsza refundacja terapii. W Słowacji lek jest refundowany pacjentom z objawami OAB w II linii leczenia, u których wystąpiła nietolerancja na wcześniej stosowane leki (jeżeli po trzech miesiącach stosowania mirabegronu nie nastąpi poprawa, dalsze leczenie nie jest refundowane). Dodatkowo, do przepisywania refundowanego leku Betmiga w dawce 50 mg, prawo mają tylko lekarze urologi oraz ginekolodzy.

W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek w dawce 50 mg jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>1</sup> (Grecja, Słowacja), a w 6 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 75% oraz 93,31% odpłatnością (odpowiednio: Grecja, Słowacja). Na Słowacji finansowanie leku Betmiga w dawce 50 mg jest ograniczone do pacjentów z objawami OAB w II linii leczenia u których wystąpiła nietolerancja na wcześniej stosowane leki. Jeżeli po trzech miesiącach stosowania mirabegronu nie nastąpi poprawa, dalsze leczenie nie jest refundowane. Do wypisania leku refundowanego prawo mają lekarze urologi i ginekolodzy. W żadnym z rozpatrywanych krajów o zbliżonym do Polski PKB *per capita* nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Wnioskowany lek w dawce 25 mg nie jest finansowany w żadnym kraju o poziomie PKB *per capita* zbliżonym do Polski.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Eksperci poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii uważają zgodnie, że substancja czynna mirabegron jest skuteczną formą farmakoterapii w leczeniu zespołu OAB. Wszyscy eksperci twierdzą, iż lek Betmiga, zawierający substancję czynną mirabegron, powinien być objęty finansowaniem ze środków publicznych we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi. Nie wskazano żadnych argumentów przeciwko finansowaniu wnioskowanej technologii.

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tqm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 29.09.2014 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski

Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Betmiga we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. Marek Sosnowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii</p>	<p>„Zespół pęcherza nadreaktywnego OAB (w postaci z nietrzymaniem moczu jak i bez niej) to choroba przewlekła, prowadząca wtórnie do innych schorzeń, których leczenie jest niepomiernie droższe jak np.; depresja, nykturia, wtórnie złamanie, zapalenie układu moczowego czy płuc itp. W przypadku schorzeń o podłożu neurogenym (uraz rdzenia, stwardnienie rozsiane) leczenie zapobiega powikłaniom mogącym być groźnymi dla życia np.; odpływ pęcherzowo-moczowodowy, zakażenia dróg moczowych, niewydolność nerek. Nietrzymanie moczu w przebiegu tego schorzenia znacząco obniża jakość życia pacjentów w porównywalnej skali jak depresja, cukrzyca czy choroba wieńcowa. W tej sytuacji jest to również choroba społeczna a jej skutki dotyczą nie tylko chorego, ale również i otoczenie, rodzinę (przykry zapach, przerwy w pracy, depresja). (...) Lek powoduje obniżenie liczby epizodów nietrzymania moczu oraz liczby mikcji na dobę. Został dobrze przebadany w kilku badaniach klinicznych (...). Dodatkowo mirabegron charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa odnośnie działań niepożądanych charakterystycznych dla leków antymuskarynowych, które są obecnie standardem w leczeniu OAB. Dlatego powinien być stosowany u pacjentów, u których występuje brak tolerancji leków z tej grupy lub ich niezadawalająca efektywność. Większość krajów europejskich, właśnie z uwagi na parametry dotyczące poprawy jakości życia refunduje leczenie pęcherza nadreaktywnego.”</p>	<p>„Brak argumentów przeciwnych zastosowaniu tej technologii medycznej w proponowanym wskazaniu jako II linia leczenia farmakologicznego zespołu OAB.”</p>	<p>„Zespół pęcherza nadreaktywnego - OAB (z i bez nietrzymania moczu) jest schorzeniem społecznym, przewlekłym, głęboko upośledzającym, jakość życia i wpływającym negatywnie na zdolność do pracy i samodzielnej egzystencji. U osób w wieku produkcyjnym negatywnie wpływa na zdolności do zarobkowania z uwagi na powikłania pod postacią nerwicy, a w skrajnych przypadkach zespołu depresyjnego. Parcia naglące i nykturia mają bezpośredni wpływ na wydajność w pracy. U osób w wieku podeszłym OAB powoduje izolację społeczną, ponadto parcia naglące i nykturia mogą być przyczyną urazów i złamań, których koszty leczenia są nieporównywalnie większe niż leczenie tego schorzenia. W chwili obecnej farmakoterapia zespołu pęcherza nadreaktywnego jest refundowana w Polsce z minimalnym zakresie, ale dopiero po wykonaniu pełnego badania urodynamicznego. Mirabegron wydaje się technologią najbardziej optymalną jako lek II linii leczenia farmakologicznego z uwagi na możliwość zmiany dawki w zależności od nasilenia objawów, dawkowanie raz dziennie oraz wykazany korzystny profil skuteczność/tolerancja.”</p>
<p><b>Dr med. Piotr Maciukiewicz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii (woj. małopolskie)</p>	<p>„1. Jedyne dostępne na rynku agonista receptorów beta-3; 2. W porównaniu z innymi lekami stosowanymi do leczenia parć naglących najmniejsza ilość działań ubocznych; 3. Jako jedyny lek skuteczny w zmniejszeniu liczby parć naglących opornych na leczenie środkami antymuskarynowymi.”</p>	<p>-</p>	<p>„Popieram finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. med. Piotr Radziszewski</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii (woj. mazowieckie)</p>	<p>„Mirabegron wpływa na poprawę w zakresie kluczowych objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego takich jak częstość mikcji czy liczba epizodów nietrzymania moczu. Dodatkowo jest to lek stosunkowo bezpieczny. Obecnie nie istnieją alternatywne terapie możliwe do zastosowania u chorych, którzy wcześniej leżeni byli lekami antymuskarynowymi. Efekt zdrowotny obserwowany jest niedługo po rozpoczęciu terapii i wykazuje on stabilność w ciągu jej trwania.”</p>	<p>„Nie ma argumentów przeciw finansowaniu tej technologii”</p>	<p>„Mirabegron jest niezwykle wartościową opcją terapeutyczną u chorych nie odpowiadających w wystarczającym stopniu na dotychczas stosowane leki antymuskarynowe, gdyż umożliwia wprowadzenie kolejnej linii farmakoterapii przed zastosowaniem procedur inwazyjnych. Jest to lek o udowodnionej skuteczności a profil bezpieczeństwa jest zadawalający”.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betmiga (mirabegron) w dwóch prezentacjach: tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047825 oraz tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., EAN: 5909991047894 we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, natomiast deklarowany poziom odpłatności: 30%. Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka.

### Problem zdrowotny

Nadreaktywność pęcherza to stan, w którym występują: częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu typu parcia naglącego. Częstość występowania pęcherza nadreaktywnego waha się od 10% do 26% u dorosłych mężczyzn i od 8% do 42% u dorosłych kobiet. Zdaniem ekspertów poproszonych przez AOTM o opinię zespół OAB to około 10 tys. przypadków wg ekstrapolacji badań europejskich tego schorzenia. Choroba ta występuje częściej wraz z wiekiem i zwykle pojawia się razem z innymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Leczenie farmakologiczne zaburzeń dolnych dróg moczowych obejmuje podanie leków antymuskarynowych, leków oddziałujących na kanały błonowe, leków o działaniu mieszanym, antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych, toksynę botulinową, hormonów i innych leków.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla preparatu Betmiga w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi wskazano placebo rozumiane jako brak leczenia.

Odnajdzone rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie mirabegronu w II linii terapii, w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, istnienia przeciwwskazań lub wystąpienia nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii pęcherza nadreaktywnego (AUA 2014, NICE 2013, Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014) lub nietrzymania moczu (NICE 2013). Ekspersi poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii wskazali, iż w II linii terapii OAB rekomendowany jest mirabegron (prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, prof. dr hab. med. Piotr Radziszewski - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii dla woj. mazowieckiego).

W drugiej linii leczenia pęcherza nadreaktywnego u pacjentów uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden produkt leczniczy.

Mając na uwadze powyższe wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją porównujących mirabegron z placebo, w okresie obserwacji 12 tygodni:

- *ARIES, CAPRICORN, DRAGON, Nitti 2013b, SCORPIO, SYMPHONY i Yamaguchi 2014* oraz w okresie obserwacji 52 tygodni:
- *TAURUS.*

Włączono też jedno badanie eksperymentalne nierandomizowane – *Otsuki 2013*.

Nie przedstawiono w ramach AWA - w ocenie bezpieczeństwa - badania *Nitti 2013b* włączonego przez wnioskodawcę do analizy bezpieczeństwa, ze względu na kryteria włączenia do tego badania. Populację docelową stanowili mężczyźni w wieku  $\geq 45$  lat, u których występowały objawy z dolnego odcinka dróg moczowych, zdaniem AOTM najprawdopodobniej spowodowane przez rozrost gruczołu krokowego.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności w okresie obserwacji 12 tygodni z RCT *SCORPIO* oraz skumulowanych wyników z RCT *ARIES, SCORPIO* i *CAPRICORN* u osób leczonych mirabegronem w II linii leczenia OAB w porównaniu z placebo.

Dane dotyczące skuteczności były raportowane dla następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu/dobę z RCT *SCORPIO*,
- średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu/dobę (wynik skumulowany z 3 RCT),
- średnia zmiana liczby mikcji/dobę z RCT *SCORPIO*,
- średnia zmiana liczby mikcji/dobę (wynik skumulowany z 3 RCT).

Przedstawiono także wyniki skuteczności z nierandomizowanego prospektywnego badania *Otsuki 2013* z okresem obserwacji 4-8 tygodni, w którym raportowano dane dotyczące skuteczności dla ramienia mirabegronu 50 mg/dobę u osób opornych na wcześniejsze leczenie antymuskarynowe dla następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana wyniku kwestionariusza OABSS w czasie 4 i 8 tygodni,
- średnia zmiana jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL w czasie 4 i 8 tygodni,
- średnia zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji w czasie 4 tygodni.

#### Wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji 12 tygodni z RCT SCORPIO

W badaniu *SCORPIO* zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę niż w grupie otrzymującej placebo, tj. wystąpiło średnio 0,48 epizodu mniej (MD= -0,48 [95% CI: -0,90; -0,06]).

Ponadto wykazano, że zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się ze skorygowanym średnim zmniejszeniem o 1,48 epizodu nietrzymania moczu na dobę w stosunku do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie placebo uzyskano skorygowane średnie zmniejszenie o 1 epizod nietrzymania moczu na dobę w stosunku do wartości wyjściowych.

W badaniu *SCORPIO* wykazano także, iż zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej częstości mikcji w ciągu doby niż w grupie otrzymującej placebo, tj. wystąpiło średnio 0,68 mikcji mniej (MD= -0,68 [95% CI: -1,12; -0,25]).

Ponadto wykazano, że zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się ze skorygowanym średnim zmniejszeniem o 1,74 częstości mikcji w ciągu doby pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnią wizytą, podczas gdy w grupie placebo wykazano skorygowane średnie zmniejszenie o 1,06 częstości mikcji w ciągu doby pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnią wizytą.

W badaniu *SCORPIO* wykazano także, iż zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej częstości mikcji w ciągu doby niż w grupie otrzymującej placebo, tj. wystąpiło średnio 0,68 mikcji mniej (MD= -0,68 [95% CI: -1,12; -0,25]).

Ponadto wykazano, że zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się ze skorygowanym średnim zmniejszeniem o 1,74 częstości mikcji w ciągu doby pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnią wizytą, podczas gdy w grupie placebo wykazano skorygowane średnie zmniejszenie o 1,06 częstości mikcji w ciągu doby pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnią wizytą.

#### Skumulowane wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji 12 tygodni pochodzące z 3 RCT: ARIES, SCORPIO i CAPRICORN.

We włączonym do przeglądu *Raporcie STA*, w którym dostępne były skumulowane wyniki analizy zbiorczej dotyczące skuteczności terapii mirabegronem w porównaniu do placebo u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi pochodzące z 3 RCT: *ARIES*, *SCORPIO* i *CAPRICORN*, podanie mirabegronu wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę niż w grupie otrzymującej placebo, tj. wystąpiło średnio 0,57 epizodu mniej (MD= -0,57 [95% CI: -0,81; -0,33]).

Ponadto dane z *Raportu* dowodzą, iż zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większym zmniejszeniem średniej częstości mikcji w ciągu doby niż w grupie otrzymującej placebo, tj. wystąpiło średnio 0,74 mikcji mniej (MD= -0,74 [95% CI: -1,01; -0,47]).

Dodatkowo wykazano, że zastosowanie mirabegronu u osób leczonych wcześniej lekami antymuskarynowymi w OAB w okresie obserwacji 12 tygodni wiązało się ze średnim zmniejszeniem o 1,49 epizodu nietrzymania moczu na dobę pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnim pomiarem, podczas gdy w grupie placebo wykazano średnie zmniejszenie o 0,92 epizodu nietrzymania moczu na dobę pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnim pomiarem. Ponadto, podanie mirabegronu wiązało się ze średnim zmniejszeniem częstości mikcji w ciągu doby o 1,67 pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnim pomiarem, podczas gdy w grupie placebo wykazano średnie zmniejszenie o 0,93 częstości mikcji w ciągu doby pomiędzy okresem włączenia do badania a ostatnim pomiarem.

### Wyniki analizy skuteczności z nierandomizowanego prospektywnego badania Otsuki 2013 z okresem obserwacji 4-8 tygodni

Analiza danych dotyczących skuteczności mirabegronu w dawce 50 mg/dobę u osób wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi z nierandomizowanego prospektywnego badania *Otsuki 2013* wykazała istotne statystycznie zmniejszenie uzyskanej wartości końcowej wyniku kwestionariusza OABSS (ang. *overactive bladder symptoms scores*) względem wartości początkowej w zakresie częstości oddawania moczu, naglącego parcia na mocz i nietrzymania moczu z parcia naglącego. Zmiany te jednak nie były istotne klinicznie (przyjmuje się, że minimalna klinicznie istotna różnica w wyniku kwestionariusza OABSS wynosi 3 punkty). Wynik końcowy kwestionariusza OABSS dla częstości oddawania moczu w nocy w okresie obserwacji 4 tygodni był nieistotnie statystycznie niższy od wartości początkowej.

Odnotowano istotne statystycznie średnie obniżenie wyniku kwestionariusza IPSS-QOL (ang. *International Prostate Symptom Score – Quality Of Life*), świadczące o wzroście jakości życia w porównaniu do wartości początkowej, w okresie obserwacji 4 i 8 tygodni, która jednak nie była istotna klinicznie (przyjmuje się, że minimalna klinicznie istotna różnica w wyniku kwestionariusza IPSS-QOL wynosi 3 punkty).

Zanotowano nieistotny statystycznie wzrost względem wartości początkowej średniej objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji w okresie obserwacji 4 tygodni. Ta niekorzystna dla mirabegronu zmiana nie była istotna klinicznie (przyjęto wartość 100 ml jako graniczną dla klinicznie nieistotnego zalegania moczu).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniono bezpieczeństwo stosowania mirabegronu:

- w okresie obserwacji 8 tygodni na podstawie nierandomizowanego badania prospektywnego *Otsuki 2013*,
- w okresie obserwacji 12 tygodni: na podstawie RCT *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY*, *Yamaguchi 2014* oraz skumulowanych wyników z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO*,
- 52 tygodni (na podstawie RCT *TAURUS*).

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 10.09.2014 r. zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowaną po dacie złożenia wniosku – *Kuo 2014*, którą włączono do oceny bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano bez względu na linię leczenia, zakładając, że linia leczenia nie wpływa znacząco na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

### Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 8 tygodni

W trakcie 8 tygodniowego okresu obserwacji, działania niepożądane odnotowano u 8,4% pacjentów, w tym 2 przypadki suchości w jamie ustnej i po jednym przypadku: palpacji, zawrotów głowy najprawdopodobniej o charakterze ośrodkowym (ang. *vertigo*), bólów głowy, bezsenności, bolesnego oddawania moczu, wzrostu PVR, zapalenia pęcherza moczowego, niedowładu lewej nogi i zaburzenia erekcji.

### Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni

W okresie obserwacji 12 tygodni odnotowano 1 przypadek zgonu w ramieniu placebo w badaniu *ARIES* i żadnego przypadku zgonu w ramieniu MIR.

Działania niepożądane: wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania MIR z PLC w okresie obserwacji 12 tygodni, bez względu na linię leczenia, wykazały, iż w żadnym punkcie końcowym częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupie leczonej MIR nie różniła się istotnie statystycznie od grupy otrzymującej placebo.

Zanotowano, że wśród działań niepożądanych nie wystąpiły ani w grupie MIR ani w grupie PLC: ciężkie działania niepożądane ogółem (metaanaliza 2 RCT), zaburzenia psychiczne (*DRAGON*), blok lewej odnogi pęczka Hisa, uderzenia gorąca i nieprawidłowy załamek T (*Yamaguchi 2014*).

Odnotowano, że **częściej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące działania niepożądane:

- działania niepożądane ogółem w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY*, *Yamaguchi 2014* (OR=1,14 [95% CI: 0,97; 1,33]),
- ciężkie działania niepożądane ogółem - jako wynik skumulowany badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=1,17 [95% CI: 0,39; 3,50]),
- zaburzenia układu nerwowego ogółem w badaniu *DRAGON* (OR=1,71 [95% CI: 0,61; 4,81]),
- ból głowy w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO* (OR=1,47 [95% CI: 0,60; 3,62]),

- zawroty głowy w badaniu DRAGON (OR=6,18 [95% CI: 0,74; 51,93]),
- zaburzenia serca w badaniu DRAGON (OR=7,26 [95% CI: 0,88; 59,66]),
- palpacje serca, zaburzenia rytmu zatokowego i tachykardia w badaniu Yamaguchi 2014 (Peto OR=7,39 [95% CI: 0,15; 372,38]),
- nadciśnienie w metaanalizie badań ARIES, CAPRICORN, SCORPIO i Yamaguchi 2014 (OR=1,05 [95% CI: 0,74; 1,49]),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem w badaniu DRAGON (OR=1,61 [95% CI: 0,68; 3,82]),
- zaparcia w metaanalizie badań DRAGON i Yamaguchi 2014 (OR=1,43 [95% CI: 0,68; 3,03]),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w badaniu DRAGON (OR=3,07 [95% CI: 0,61; 15,45]),
- wzrost AIAT w badaniu Yamaguchi 2014 (OR=1,82 [95% CI: 0,60; 5,48]) i podwyższony poziom GGTP w metaanalizie badań DRAGON i Yamaguchi 2014 (OR=1,36 [95% CI: 0,63; 2,94]),
- wzrost tętna w badaniu Yamaguchi 2014 (Peto OR=7,39 [95% CI: 0,15; 372,38]).

Natomiast **rzadziej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące działania niepożądane:

- zaburzenia w obrębie oka ogółem w badaniu DRAGON (OR=0,66 [95% CI: 0,11; 4,02]),
- arytmia nadkomorowa i blok prawej odnogi pęczka Hisa w badaniu Yamaguchi 2014 (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,003; 6,82]),
- dodatkowe skurcze nadkomorowe i komorowe w badaniu Yamaguchi 2014 (wyniki odpowiednio – OR=0,66 [95% CI: 0,11; 4,00] i Peto OR=0,14 [95% CI: 0,01; 2,16]),
- wzrost ciśnienia tętniczego w badaniu Yamaguchi 2014 (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,003; 6,82]),
- suchość w jamie ustnej w metaanalizie badań DRAGON, SCORPIO i Yamaguchi 2014 (OR=0,96 [95% CI: 0,53; 1,73]),
- pragnienie w badaniu Yamaguchi 2014 (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,01; 2,16]),
- zatrzymanie moczu w badaniu CAPRICORN (Peto OR=0,13 [95% CI: 0,003; 6,71]),
- wystąpienie objętości moczu zalegającego po mikcji >300 ml w czasie ostatniej wizyty w badaniu CAPRICORN (OR=0,49 [95% CI: 0,04; 5,43]),
- zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu DRAGON (OR=0,43 [95% CI: 0,13; 1,43]),
- wzrost CPK we krwi w badaniu Yamaguchi 2014 (OR=0,71 [95% CI: 0,31; 1,61]).

**Z taką samą częstością** w obu ramionach występowały: zaburzenia naczyniowe ogółem, niestrawność i nudności w badaniu DRAGON oraz wzrost ALP i AspAT we krwi w badaniu Yamaguchi 2014.

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni – zdarzenia niepożądane

Zanotowano, że wśród zdarzeń niepożądanych nie wystąpiły ani w grupie MIR ani w grupie PLC: tachykardia komorowa (ARIES), zdarzenia proarytmiczne (CAPRICORN), migotanie komór i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* (ARIES), ciężkie nadciśnienie (ARIES), zależne od dawki zmiany ciśnienia tętniczego (ARIES), niestrawność (SYMPHONY), nagłe zatrzymanie moczu (ARIES, CAPRICORN), wystąpienie objętości moczu zalegającego po mikcji >300 ml w czasie ostatniej wizyty (ARIES), klinicznie istotne zmiany w ocenie czynności nerek (ARIES) oraz zaburzenia wyników badań laboratoryjnych pod postacią wydłużenia odstępu QTc (ARIES), skorygowane wydłużenie odstępu QTc (CAPRICORN), częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* lub wydłużenie odstępu QTc, jako zdarzenia szczególnego zainteresowania (metaanaliza 3 RCT), wydłużenie odstępu QTc lub jego następstwa (SCORPIO), klinicznie istotne zmiany w parametrach laboratoryjnych (DRAGON), klinicznie istotne zmiany hematologiczne (ARIES) lub klinicznie istotne zmiany w parametrach chemicznych surowicy krwi (ARIES).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni, bez względu na linię leczenia, wykazały, iż w żadnym punkcie końcowym częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie w grupie MIR i grupie PLC, z wyjątkiem:

- zapalenia nosogardzieli (wynik z metaanalizy danych pochodzących z badań ARIES, CAPRICORN, SCORPIO i SYMPHONY), które z istotnie statystycznie większą częstością występowało w grupie osób przyjmujących MIR niż w grupie otrzymującej PLC (OR=1,63 [95% CI: 1,07; 2,47]),
- poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (wynik z metaanalizy badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO), które z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowały w grupie MIR niż w grupie otrzymującej PLC (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,02; 0,96]).

Odnotowano, że **częściej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w metaanalizie badań ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO, SYMPHONY i Yamaguchi 2014 (OR=1,04 [95% CI: 0,65; 1,66]),
- zakażenia dróg moczowych w metaanalizie badań ARIES, CAPRICORN, SCORPIO i SYMPHONY (OR=1,52 [95% CI: 0,94; 2,47]) oraz zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodzaju *Escherichia* (OR=1,04 [95% CI: 0,14; 7,57]) z badania SYMPHONY,

- ból głowy w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *SYMPHONY* (OR=1,03 [95% CI: 0,67; 1,56]) i ból głowy jako zdarzenie szczególnego zainteresowania w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (OR=1,10 [95% CI: 0,72; 1,68]),
- omdlenie/atak w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (Peto OR=1,03 [95% CI: 0,01; 2,13]),
- zawroty głowy w metaanalizie badań *SYMPHONY* i *CAPRICORN* (OR=1,98 [95% CI: 0,36; 10,85]),
- zaburzenia w obrębie oka pod postacią:
  - niewyraźnego widzenia jako wynik badania *SYMPHONY* (Peto OR=7,68 [95% CI: 0,15; 387,26]),
  - jaskry jako zdarzenia szczególnego zainteresowania jako wynik skumulowany z badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (Peto OR=7,42 [95% CI: 0,15; 373,74]),
- zaburzeń serca pod postacią:
  - tachykardii jako wyniki metaanalizy badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SYMPHONY* (OR=2,17 [95% CI: 0,88; 5,35]),
  - arytmii serca jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (OR=1,67 [95% CI: 0,95; 2,92]),
  - klinicznie istotnego migotania przedsionków w badaniu *SCORPIO* (OR=2,01 [95% CI: 0,18; 22,22]) i migotania przedsionków w badaniu *ARIES* (Peto OR=7,58 [95% CI: 0,15; 381,88]).
- nadciśnienie w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *SYMPHONY* (OR=1,02 [95% CI: 0,78; 1,34]) oraz nadciśnienie jako zdarzenie szczególnego zainteresowania w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (OR=1,05 [95% CI: 0,80; 1,37]),
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią:
  - zaparcie jako wynik metaanalizy *SYMPHONY* i *SCORPIO* (OR=1,56 [95% CI: 0,62; 3,93]) i jako wynik skumulowany badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=1,11 [95% CI: 0,60; 2,04]),
  - biegunka w badaniu *ARIES* (OR=1,73 [95% CI: 0,62; 4,79]),
- zaburzenia czynności wątroby jako zdarzenie szczególnego zainteresowania jako wynik metaanalizy *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* (OR=1,24 [95% CI: 0,65; 2,37]),
- wystąpienie objętości moczu zalegającego po mikcji >300 ml podczas ostatniej wizyty w badaniu *SCORPIO* (Peto OR=7,40 [95% CI: 0,15; 373,14])
- grypa w metaanalizie badań *SCORPIO* i *SYMPHONY* (OR=1,46 [95% CI: 0,62; 3,45]).

Natomiast **rzadziej** (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane ogółem w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* i *Yamaguchi 2014* (OR=0,98 [95% CI: 0,87; 1,12]),
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem w badaniu *CAPRICORN* (OR=0,48 [95% CI: 0,20; 1,14]),
- zdarzenia niepożądane o ciężkim, umiarkowanym i łagodnym nasileniu jako wynik skumulowany z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (odpowiednio OR=0,92 [95% CI: 0,62; 1,38]; 0,99 [95% CI: 0,81; 1,20] i 0,99 [95% CI: 0,84; 1,17]),
- zakażenie górnych dróg oddechowych w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* oraz *SYMPHONY* (OR=0,96 [95% CI: 0,51; 1,81]),
- zapalenie zatok w badaniu *ARIES* (OR=0,92 [95% CI: 0,37; 2,29]),
- nadwrażliwość jako zaburzenia układu immunologicznego w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* (OR=0,95 [95% CI: 0,64; 1,40]),
- suchość w jamie ustnej w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *SYMPHONY* (OR=0,84 [95% CI: 0,50; 1,42]),
- nudności (OR=0,59 [95% CI: 0,21; 1,62]) i ból pleców (OR=0,43 [95% CI: 0,13; 1,41]) w badaniu *CAPRICORN* a także ból pleców jako wynik skumulowany badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=0,61 [95% CI: 0,31; 1,18]),
- zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji o co najmniej 150 ml względem wartości wyjściowej pleców jako wynik skumulowany badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=0,40 [95% CI: 0,13; 1,28]),
- zatrzymanie moczu jako zdarzenie szczególnego zainteresowania w metaanalizie badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (OR=0,25 [95% CI: 0,05; 1,18]),
- zmęczenie w badaniu *SYMPHONY* (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,003; 7,08]),
- wydłużenie odstępu QTc na podstawie EKG w badaniu *SYMPHONY* (Peto OR=0,14 [95% CI: 0,003; 7,08]).

Ocena skumulowanych wyników pomiarów ciśnienia tętniczego na podstawie skumulowanego wyniku badań *ARIES*, *SCORPIO* i *CAPRICORN* oraz RCT *SYMPHONY* wykazała nieistotne statystycznie różnice w średniej zmianie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie pacjentów otrzymujących MIR w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących PLC. Natomiast w odniesieniu do wyników z badania *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*), istotne statystycznie różnice średnich na niekorzyść mirabegronu

wykazano w pomiarach ciśnienia rozkurczowego mierzonego przed i po południu (odpowiednio MD=1,80 [95% CI: 0,23; 3,37] oraz MD=1,90 [95% CI: 0,22; 3,58]) oraz ciśnienia skurczowego bez podziału ze względu na porę dnia (MD=3,30 [95% CI: 0,25; 6,35]).

Należy nadmienić, iż analitycy Agencji nie odnaleźli danych odnośnie wyników pomiarów ciśnienia w publikacji *Abrams 2014* mierzonych przed i po południu, stąd nie ma możliwości ich zweryfikowania.

Ocena średnich zmian tętna na podstawie skumulowanego wyniku badań *ARIES*, *SCORPIO* i *CAPRICORN* wykazała istotne statystycznie różnice w średnim wzroście tętna w pomiarze przed południem względem wyniku wyjściowego w grupie otrzymującej MIR niż w grupie otrzymującej PLC (MD=1,00 [95% CI: 0,53; 1,47]) i po południu (MD=1,00 [95% CI: 0,50; 1,50]). Wyniki badania *SYMPHONY* wskazały natomiast na brak istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie tętna względem wyniku wyjściowego pomiędzy grupą otrzymującą MIR a grupą otrzymującą PLC (MD=0,90 [95% CI: -1,48; 3,28]).

Analiza zmiany objętości moczu zalegającego po mikcji w czasie 12 tygodni na podstawie RCT *SYMPHONY* wykazała brak istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupą otrzymującą MIR a grupą otrzymującą PLC (MD=1,60 [95% CI: -5,09; 8,29]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa MIR vs PLC w okresie obserwacji 12 tygodni w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek (tj.  $\geq 65$  r.ż. i  $\geq 75$  r.ż.) na podstawie publikacji *Wagg 2014* (analiza zbiorcza danych z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO*) wykazała, iż w ramieniu MIR u osób  $\geq 75$  r.ż. istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały bóle głowy i suchość w jamie ustnej (Peto OR po: 7,68 [95% CI: 1,07; 55,08]). Ponadto częściej w grupie MIR niż w grupie PLC (ale nieistotnie statystycznie) występowały zdarzenia niepożądane ogółem (w obu grupach), ciężkie zdarzenia niepożądane u osób  $\geq 75$  r.ż., zakażenia dróg moczowych (w obu grupach), zapalenie nosogardzieli (w obu grupach), bóle i zawroty głowy (w obu grupach), nadciśnienie i suchość w jamie ustnej (w obu grupach) oraz ból kończyn u osób  $\geq 75$  r.ż. Rzadziej (ale nieistotnie statystycznie) w grupie MIR niż w grupie PLC raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane i bóle kończyn u osób  $\geq 65$  r.ż. oraz zaparcia (w obu grupach).

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 10.09.2014 r. zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do oceny bezpieczeństwa opublikowaną po dacie złożenia wniosku – *Kuo 2014*. W publikacji tej podano częstość występowania określonych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych w I linii leczenia OAB. W wyniku przeprowadzonych obliczeń, nie odnotowano istotnych statystycznych różnic w częstości występowania: zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych takich jak: suchość w ustach, zaparcia, zapalenie nosogardzieli, zawrotów głowy, zapaści, zgonów, nadciśnienia, zaburzeń serca, a także działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupą leczoną MIR a leczoną PLC w okresie obserwacji 12 tygodni.

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa w okresie obserwacji 52 tygodni

Na podstawie RCT *TAURUS*:

- w trakcie 52 tygodni obserwacji podczas leczenia MIR 50 mg/dzień odnotowano 3 zgony na 812 osób poddanych analizie bezpieczeństwa,
- działania niepożądane wystąpiły z częstością 26,2%, zaś ciężkie działania niepożądane – 1,2%. Wśród działań niepożądanych raportowano: nadciśnienie tętnicze (5,3%), suchość w jamie ustnej (2,5%) oraz zaparcia i ból głowy (po 2,2%),
- zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 59,7% osób, w tym zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu – w 27,3%, o umiarkowanym nasileniu – w 26,1%, zaś o ciężkim nasileniu – w 6,3% przypadków. Najczęściej (częściej niż w 4% przypadków) raportowano: nadciśnienie tętnicze (9,2%), zakażenia dróg moczowych (5,9%) i bóle głowy (4,1%).

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania raportowano najczęściej (tj. częściej niż w 4% przypadków): nadciśnienie tętnicze (11,0% osób), nadwrażliwość (5,5% osób) i arytmie serca (3,9% osób).

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w publikacjach źródłowych oszacowano na 5,2% osób.

Analiza w podgrupach osób  $\geq 65$  r.ż. i  $\geq 75$  r.ż. wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła w obu grupach ponad 65%, zaś najczęściej występowały: nadciśnienie tętnicze (10,4%  $\geq 65$  r.ż. i 9,3% osób  $\geq 75$  r.ż.) i zakażenia dróg moczowych (8,0%  $\geq 65$  r.ż. i 9,3% osób  $\geq 75$  r.ż.). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6,2%  $\geq 65$  r.ż. i 12,0% osób  $\geq 75$  r.ż.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest „określenie opłacalności stosowania w Polsce mirabegronu (nazwa handlowa Betmiga) w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, finansowanego w



ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę”.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności dla porównania terapii mirabegronem z placebo (tj. z odstępniem od leczenia przyczynowego), w 4-letnim horyzoncie czasu, w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent).

#### Wyniki analizy kosztów-użyteczności – obliczenia własne Agencji

Według obliczeń Agencji, dla populacji ogólnej pacjentów z OAB (dawkowanie 50 mg/dobę), w analizowanym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstępniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 96 167,89 zł/QALY, dla prezentacji 25 mg 200 863,07 zł/QALY oraz dla obu prezentacji 98 588,71 zł/QALY, z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi odpowiednio 92 584,91 zł/QALY, 193 697,12 zł/QALY oraz 94 922,89 zł/QALY.

Według obliczeń Agencji, dla populacji ogólnej pacjentów z OAB (dawkowanie 50 mg/dobę), z perspektywy wspólnej, w analizowanym horyzoncie czasowym, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii mirabegronem z odstępniem od leczenia przyczynowego, w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi dla prezentacji 50 mg 130 870,77 zł/QALY, dla prezentacji 25 mg 280 435,32 zł/QALY oraz dla obu prezentacji 134 329,09 zł/QALY, z kolei z uwzględnieniem RSS wynosi odpowiednio 127 287,80 zł/QALY, 273 269,37 zł/QALY oraz 130 663,27 zł/QALY.

W związku z publikacją w Monitorze Polskim w dniu 5 listopada 2014 r. Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P. Z 2014 R., poz. 1047) zmienił się próg opłacalności kosztowej na 119 577 zł. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne Agencji przy nowym progu opłacalności kosztowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez Agencję i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, w populacji ogólnej pacjentów z OAB, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Betmiga 50 mg wyniosła od 127,04 zł do 177,72 zł, natomiast produktu leczniczego Betmiga 25 mg wyniosła od 60,43 zł do 84,71 zł w zależności od przyjętej perspektywy oraz wariantu z bądź bez RSS.

#### Komentarz analityków Agencji

W analizie wnioskodawcy wyniki dla prezentacji 25 mg oraz przy uwzględnieniu średniego kosztu ważonego udziałami w rynku obu prezentacji 50 mg oraz 25 mg, oszacowano przy założeniu dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę, co jest zgodne z dawkowaniem wskazanych w ChPL Betmiga dla populacji ogólnej z OAB. Należy przy tym zauważyć, że przyjmując takie założenie, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, zostanie uzyskany dwukrotnie wyższy koszt stosowania prezentacji 25 mg w porównaniu do prezentacji 50 mg. W przypadku prezentacji 25 mg, założone przez wnioskodawcę dawkowanie 50 mg/dobę (tj. 2 tabletki na dobę), potencjalnie jest możliwe, jednakże biorąc pod uwagę fakt, iż wówczas odpłatność pacjenta jest dwukrotnie wyższa niż w przypadku prezentacji 50 mg, wariant ten wydaje się mało prawdopodobny.

Należy przy tym zauważyć, że według ChPL Betmiga, stosowanie obniżonej dawki 25 mg/dobę zaleca się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. W opinii analityków Agencji, zakładając stosowanie mirabegronu zgodnie z ChPL Betmiga, tj. prezentacji 50 mg w populacji ogólnej z OAB w dawce 50 mg/dobę i prezentacji 25 mg w populacji osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek w dawce 25 mg/dobę, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, uzyskamy te same oszacowania kosztów, a także ICUR, co przedstawione w analizie ekonomicznej dla prezentacji 50 mg.

Mając na uwadze powyższe, według analityków Agencji, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem w analizie ekonomicznej wydaje się oszacowanie dla prezentacji 50 mg.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Betmiga (mirabegron). Wnioskowanym do refundacji wskazaniem jest II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi”.

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono, że w omawianym wskazaniu są finansowane jedynie środki absorpcyjne oraz scenariusz nowy, w którym założono, że mirabegron jest finansowany w omawianym wskazaniu i wydawany pacjentom na receptę w ramach 30% odpłatności.

Wnioskodawca proponuje kwalifikację leku Betmiga do nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca zakłada, że produkt Betmiga będzie przejmował udziały w rynku braku leczenia przyczynowego w omawianym wskazaniu (założono [REDACTED] przejmowanie udziałów w rynku w kolejnych latach analizy przez oceniany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku).

Oszacowania w analizie wpływu na budżet wskazują, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Betmiga w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi spowoduje wzrost kosztów zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej tj. NFZ i pacjenta.

Według modelu wnioskodawcy, dla prezentacji 50 mg, z perspektywy płatnika publicznego w wariantach podstawowym szacowany wzrost kosztów w stosunku do scenariusza obecnego określono:

- w wariantach podstawowym na: 4,91 mln zł (z RSS: 4,73 mln zł); 7,85 mln zł (z RSS: 7,56 mln zł) oraz 10,31 mln zł (z RSS: 9,93 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku,
- w wariantach minimalnym na: 4,67 mln zł (z RSS: 4,49 mln zł); 7,46 mln zł (z RSS: 7,18 mln zł) oraz 9,80 mln zł (z RSS: 9,43 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy,
- w wariantach maksymalnym na: 5,16 mln zł (z RSS: 4,96 mln zł); 8,24 mln zł (z RSS: 7,93 mln zł) oraz 10,82 mln zł (z RSS: 10,42 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku.

Według modelu wnioskodawcy, dla prezentacji 50 mg, z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) szacowany wzrost kosztów w stosunku do scenariusza obecnego określono:

- w wariantach podstawowym na: 6,69 mln zł (z RSS: 6,50 mln zł), 10,68 mln zł (z RSS: 10,39 mln zł) oraz 14,03 mln zł (z RSS: 13,65 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku,
- w wariantach minimalnym na: 6,35 mln zł (z RSS: 6,18 mln zł), 10,15 mln zł (z RSS: 9,87 mln zł) oraz 13,33 mln zł (z RSS: 12,97 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku,
- w wariantach maksymalnym na: 7,02 mln zł (z RSS: 6,83 mln zł), 11,21 mln zł (z RSS: 10,91 mln zł) oraz 14,73 mln zł (z RSS: 14,32 mln zł) odpowiednio w 1, 2 i 3 roku.

#### Komentarz analityków Agencji

W analizie wnioskodawcy wyniki (zarówno w scenariuszu nowym jak i w scenariuszu inkrementalnym) dla prezentacji 25 mg oraz przy uwzględnieniu średniego kosztu ważonego udziałami w rynku prezentacji 50 mg oraz 25 mg, oszacowano przy założeniu dawkowania mirabegronu 50 mg/dobę, co jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL Betmiga dla populacji ogólnej z OAB. Należy przy tym zauważyć, że przyjmując takie założenie, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, zostanie uzyskany dwukrotnie wyższy koszt stosowania prezentacji 25 mg w porównaniu do prezentacji 50 mg. W przypadku prezentacji 25 mg, założone przez wnioskodawcę dawkowanie 50 mg/dobę (tj. 2 tabletki na dobę), potencjalnie jest możliwe, jednakże biorąc pod uwagę fakt, iż wówczas odpłatność pacjenta jest dwukrotnie wyższa niż w przypadku prezentacji 50 mg, wariant ten wydaje się mało prawdopodobny.

Należy przy tym zauważyć, że według ChPL Betmiga, stosowanie obniżonej dawki 25 mg/dobę zaleca się w określonych przypadkach w grupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, a także z zaburzeniami czynności wątroby. W opinii analityków Agencji, zakładając stosowanie mirabegronu zgodnie z ChPL Betmiga, tj. prezentacji 50 mg w populacji ogólnej z OAB w dawce 50 mg/dobę i prezentacji 25 mg w populacji osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek w dawce 25 mg/dobę, przy takiej samej proponowanej cenie zbytu netto dla obu prezentacji, uzyskamy te same oszacowania w scenariuszach nowym i inkrementalnym, co oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dla prezentacji 50 mg.

Mając na uwadze powyższe, według analityków Agencji, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem w analizie wpływu na budżet wydaje się oszacowanie dla prezentacji 50 mg.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Betmiga.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>Abrams 2014</b>	Abrams P., Kelleher C., Staskin D. i in., Combination Treatment with Mirabegron and Solifenacin in Patients with Overactive Bladder: Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Phase 2 Study (SYMPHONY), <i>European Urology</i> 2014
<b>AUA 2014</b>	Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego z 2014 r.: "Diagnosis and treatment of overactive bladder (Non-Neurogenic) in Adults – AUA/SUFU Guideline
<b>Borkowski 2010</b>	Borkowski A. (red.). <i>Urologia. Podręcznik dla studentów medycyny</i> . Wydaw. Lek. PZWL, Warszawa 2010
<b>Bridgeman 2013</b>	Bridgeman M.B., Friia N.J., Taft Ch. i in., Mirabegron:β3-Adrenergic Receptor Agonist for the Treatment of Overactive Bladder, <i>Ann Pharmacother</i> 2013, July/August 2013, vol. 47
<b>Caremél 2014</b>	Caremél R., Loutochin O., Corcos J., What do we know and not know about mirabegron, a novel β3 agonist, in the treatment of overactive bladder? <i>Int Urogynecol J.</i> 2014 Feb;25(2):165-70
<b>Cartwright 2011</b>	Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, Robinson D: Validity and reliability of the patient's perception of intensity of urgency scale in overactive bladder. <i>BJU Int</i> 2011 107:1612–1617
<b>Cui 2014</b>	Cui Y., Zong H., Yang Ch. i in., The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systemic review and meta-analysis of phase III trials, <i>Int Urol Nephrol</i> 2014, 46: 275-284
<b>Chapple 2013a</b>	Chapple C.R., Kaplan B., Mitcheson D. i in., Randomized Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Assess 12- Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a β3-Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder, <i>Eur Urol.</i> 2013 Feb;63(2):296-305
<b>Chapple 2013b</b>	Chapple C.R., Dvorak V., Radziszewski P. i in., A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder, <i>Int Urogynecol J.</i> 2013 Sep;24(9):1447-58
<b>ChPL Betmiga</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 23.04.2014 r.)
<b>ChPL Defur</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Defur <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Defur4mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Defur4mg.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
<b>ChPL Ditropan</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ditropan <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Ditropan_tabl_5mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Ditropan_tabl_5mg.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
<b>ChPL Titlodine</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Titlodine <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Titlodine.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Titlodine.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
<b>ChPL Tolzurin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tolzurin <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/14_TOLZURIN.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/14_TOLZURIN.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
<b>ChPL Urimper</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Urimper <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/URIMPER_2_4.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/URIMPER_2_4.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
<b>ChPL Uroflow</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Uroflow <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Uroflow_1_2_tablpwl_dwiedawki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Uroflow_1_2_tablpwl_dwiedawki.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
<b>ChPL Vescicare 5 mg</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vescicare 5 mg <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Vescicare_tablpowl_5mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Vescicare_tablpowl_5mg.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
<b>ChPL Vescicare 10 mg</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vescicare 10 mg <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Vescicare_tablpowl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Vescicare_tablpowl_10mg.pdf</a>
<b>CUA 2012</b>	Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Urologicznego z 2012 r.: „2012 Update:Guidelines for Adult Urinary Incontinence Collaborative Consensus Document for the Canadian Urological Association”, <i>Can Urol Assoc J</i> 2012;6(5):354-63
<b>Desroziérs 2013</b>	Desroziérs K., Aballéa S., Maman K., i in., Estimating EQ-5D and OAB-5D health state utilities for patients with overactive bladder, <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013, 11: 200
<b>EPAR Betmiga I</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002388/WC500137284.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002388/WC500137284.pdf</a> (dostęp: 18.09.2014 r.)
<b>EPAR Betmiga II</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human_med_001605.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human_med_001605.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> (dostęp: 18.09.2014 r.)
<b>EAU 2013</b>	Lucas M.G., Bedretinova D., Bosch J.L.H.R., i in., <i>EAU Guidelines on Urinary Incontinence</i> , <i>Eur Urol</i> 2013
<b>FDA</b>	<a href="http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm310096.htm">http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm310096.htm</a> (dostęp: 18.09.2014 r.)
<b>FDA 2012</b>	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202611s000lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202611s000lbl.pdf</a> (dostęp: 18.09.2014 r.)
<b>Gotoh 2011</b>	Gotoh M., Homma Y., Yokoyama O., et al: Responsiveness and Minimal Clinically Important Change in Overactive Bladder Symptom Score, <i>Urology</i> 78: 768–773, 2011
<b>Hakkaart 2008</b>	Hakkaart L., Verboom P., Phillips R. i in., The cost utility of solifenacin in the treatment of overactive bladder, <i>International Urology and Nephrology</i> 2009, 41(2): 293-298
<b>Herschorn 2013</b>	Herschorn S., Barkin J., Castro-Diaz D. i in., A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder, <i>Urology.</i> 2013 Aug;82(2):313-20
<b>Khullar 2013a</b>	Khullar V., Amarengo G., Angulo J. i in., Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a β3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial, <i>Eur Urol.</i> 2013 Feb;63(2):283-95
<b>Khullar 2013b</b>	Khullar V., Cambroneró J., Angulo J.C. i in., Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial, <i>BMC Urol.</i> 2013 Sep 18;13:45
<b>Kobelt 1998</b>	Kobelt G., Jönsson L., Mattiasson A. i in., Cost-effectiveness of new treatments for overactive bladder: the example of tolterodine, a new muscarinic agent: a Markov model, <i>Neurourology and Urodynamics</i> 1998, 17(6): 599-611
<b>komunikat DGL</b>	<a href="http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&amp;dzialnr=2&amp;artnr=5951">http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&amp;dzialnr=2&amp;artnr=5951</a> (dostęp: 19.09.2014 r.)
<b>Kuo 2014</b>	Kuo H.C., Lee K.S., Na Y. i in., 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, <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043666">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043666</a> (dostęp 10.09.2014 r.)
<b>LAREB 2014</b>	<a href="http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?drug=BETMIGA%20%28MIRABEGRON%29&amp;formGroup=Tablet%20met%20gereguleerde%20afgifte&amp;atc=G04BD12&amp;lang=en">http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?drug=BETMIGA%20%28MIRABEGRON%29&amp;formGroup=Tablet%20met%20gereguleerde%20afgifte&amp;atc=G04BD12&amp;lang=en</a> (data dostępu: 18.09.2014 r.)
<b>Leone 2014</b>	Leone Roberti Maggiore U., Cardozo L., Ferrero S., i in., Mirabegron in the treatment of overactive bladder, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 15 (6) (pp 873-887), 2014
<b>Maman 2014</b>	Maman K., Aballea S., Nazir J. i in., Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the Management of Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Mixed Treatment Comparison, European Urology 65 (2014), 755-765
<b>Mayr 2014</b>	Mayr C.A., Shepherd J.P.: <i>Cost-effectiveness of novel therapies for overactive bladder. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research.</i> 14 (4) (pp 527-535), 2014
<b>MZ Informator o lekach</b>	<a href="http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search">http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search</a> (dostęp: 18.09.2014 r.)
<b>NICE 2010</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, Lower urinary tract symptoms: Evidence Update March 2012, A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 97 'The management of lower urinary tract symptoms in men' (2010)
<b>NICE 2012</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, Lower urinary tract symptoms: Evidence Update March 2012
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women, Issued: September 2013, <a href="http://guidance.nice.org.uk/CG171/Guidance/pdf/English">http://guidance.nice.org.uk/CG171/Guidance/pdf/English</a> (dostęp: 10.09.2014)
<b>NICE 2013 Mirabegron</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder</i> , Issued: June 2013, <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14195/64256/64256.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14195/64256/64256.pdf</a> (dostęp: 10.09.2014)
<b>Nitti 2013a</b>	Nitti V., Auerbach S., Martin N. i in., Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder, J Urol. 2013 Apr;189(4):1388-95
<b>Nitti 2013b</b>	Nitti V.W., Rosenberg S., Mitcheson D.H. i in., Urodynamics and safety of the $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction, J Urol. 2013 Oct;190(4):1320-7
<b>Nitti 2013c</b>	Nitti V.W., Khullar V., Van Kerrebroeck P., i in., Mirabegron for the treatment of overactive bladder: A prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies, International Journal of Clinical Practice. 67 (7) (pp 619-632), 2013
<b>Nitti 2014</b>	Nitti V.W., Chapple C.R., Walters C., i in., Safety and tolerability of the $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. Int J Clin Pract. 2014 Apr 6
<b>Otsuki 2013</b>	Otsuki H., Kosaka T., Nakamura K. i in., $\beta_3$ -Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men, Int Urol Nephrol. 2013 Feb;45(1):53-60
<b>PTU 2010</b>	wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2010 r., przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne: „Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu”
<b>Radziszewski 2007</b>	Radziszewski P., Gugala A., Majewski M. i in.: Pęcherz nadreaktywny, Przew Lek 2007; 10: 61-67
<b>Radziszewski 2010</b>	Radziszewski P., Baranowski W., Nowak-Markwitz E. i in., Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym, Ginekologia Polska 2010; 81(10): 789-793
<b>Radziszewski 2013</b>	Radziszewski P., Rechberger T., Sosnowski M., Wytyczne ekspertów odnośnie badań urodynamicznych niezbędnych do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego, Przegląd Urologiczny 2013/4 (80)
<b>Raport STA 2013</b>	Edwards S.J., Karner C., Trevor N., i in., Mirabegron for the treatment of symptoms associated with overactive bladder, BMJ-TAG, London, 2013
<b>Rossanese 2014</b>	Rossanese M., Novara G., Challacombe B. i in., Critical analysis of phase 2 and 3 randomized control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a $\beta_3$ adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). BJU Int. 2014 Mar 7
<b>Sacco 2014</b>	Sacco E., Bientinesi R., Tienforti D. i in., Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence, Expert Opin. Drug Discov. 2014, 9(4): 433-448
<b>Sanford 2013</b>	Sanford M., Mirabegron: A Review of Its Use in Patients with Overactive Bladder Syndrome, Drugs;2013, Vol. 73 Issue 11, p1213
<b>Uptodate (LUTS in men)</b>	<a href="http://www.uptodate.com/contents/lower-urinary-tract-symptoms-in-men?source=preview&amp;search=overactive+bladder&amp;selectedTitle=2~104&amp;language=en-US&amp;anchor=H376939113#H376939113">http://www.uptodate.com/contents/lower-urinary-tract-symptoms-in-men?source=preview&amp;search=overactive+bladder&amp;selectedTitle=2~104&amp;language=en-US&amp;anchor=H376939113#H376939113</a> (dostęp: 18.09.2014 r.)
<b>Ulotka Driptane Wagg 2012</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Driptane_60_tabl_5_mg_InPh.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Driptane_60_tabl_5_mg_InPh.pdf</a> (dostęp 19.09.2014 r.)
	Wagg A., Compion G., Fahey A. i in., Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience, BJU International 2012, 110(11): 1767-1774
<b>Wagg 2014</b>	Wagg A., Cardozo L., Nititi V.W. i in., The efficacy and tolerability of the $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. Age Ageing. 2014 Mar 14
<b>WHO DDD Betmiga</b>	<a href="http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G04BD12">http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G04BD12</a> (dostęp: 23.09.2014 r.)
<b>Yamaguchi 2014</b>	Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H. i in., A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, mirabegron 50 mg once-daily, in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int. 2014 Jan 28
<b>Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014</b>	Radziszewski P., Baranowski W., Radowicki S. i in., Zalecenia Zespołu Ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych, Przegląd Urologiczny 2014/2 (84), Suplement

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Betmiga (mirabegron) w II linii leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 1 października 2014 r.,
- Zal. 2. [REDACTED] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 3 października 2014 r.,
- Zal. 3. [REDACTED] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 3 października 2014 r.,
- Zal. 4. [REDACTED] Betmiga (mirabegron) w II linii farmakologicznego leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, MAHTA, Warszawa, 3 października 2014 r.