



IGNORANTIA NOCET

BETMIGA[®] (MIRABEGRON)
W II LINII FARMAKOLOGICZNEGO LECZENIA
OBJAWÓW ZESPOŁU PĘCZERZA
NADREAKTYWNEGO U DOROŚŁYCH CHORYCH,
UPRZEDNIO LECZONYCH LEKAMI
ANTYMUSKARYNOWYMI

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO
I ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 1 października 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 1 października 2014 roku analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie MZ-PLR-4610-197(2)/MKR/14 z dnia 26 września 2014 roku. Pierwotnie analiza została zakończona 13 czerwca 2014 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna ⊗ Kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis i uzasadnienie wyboru komparatorów ⊗ Analiza systemu refundacji ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opis wniosków, ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	11
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Problem zdrowotny – zespół pęcherza nadreaktywnego	20
3.1. Populacja docelowa	20
3.2. Definicja i klasyfikacja	20
3.3. Epidemiologia	21
3.4. Etiologia i patomechanizm	23
3.5. Objawy.....	24
3.6. Rozpoznanie	25
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze	28
3.8. Leczenie	29
3.8.1. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia OAB.....	31
3.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii stosowanych w leczeniu OAB.....	52
3.8.3. Podsumowanie wytycznych i rekomendacji.....	60
4. Interwencja – mirabegron	61
4.1. Działanie leku.....	61
4.2. Zarejestrowane wskazanie.....	62

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	62
5. Charakterystyka leków antymuskarynowych	62
6. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej	64
7. Analiza systemu refundacji	65
7.1. Sposób finansowania mirabegronu	65
7.2. Sposób finansowania leków antymuskarynowych	66
8. Przegląd systematyczny	68
8.1. Źródła danych	68
8.2. Selekcja odnalezionych badań	68
8.3. I etap przeglądu	69
8.3.1. Strategia wyszukiwania	69
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	69
8.3.3. Badania włączone	70
8.4. II etap przeglądu	73
8.4.1. Strategia wyszukiwania	73
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	73
8.4.3. Badania włączone	76
8.5. Ocena jakości badań	80
8.6. Analiza statystyczna	81
8.7. Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych	83
8.8. Włączone badania pierwotne	92

8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	92
8.8.2. Punkty końcowe	98
8.8.3. Ocena homogeniczności	108
9. Ocena skuteczności MIR w porównaniu z PLC na podstawie badań randomizowanych	114
9.1. Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby	115
9.2. Liczba mikcji w ciągu doby	117
10. Podsumowanie oceny skuteczności MIR vs PLC na podstawie badań randomizowanych	118
11. Ocena bezpieczeństwa MIR w porównaniu z PLC na podstawie badań randomizowanych	122
11.1. Zgony.....	124
11.2. Działania niepożądane	124
11.2.1. Działania niepożądane ogółem	124
11.2.2. Zaburzenia psychiczne.....	125
11.2.3. Zaburzenia układu nerwowego.....	126
11.2.4. Zaburzenia w obrębie oka	127
11.2.5. Zaburzenia serca	127
11.2.6. Zaburzenia naczyniowe.....	128
11.2.7. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	129
11.2.8. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	131
11.2.9. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	131

11.2.10. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	132
11.3. Zdarzenia niepożądane	133
11.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	133
11.3.2. Zakażenia i infestacje	134
11.3.3. Zaburzenia układu immunologicznego	136
11.3.4. Zaburzenia układu nerwowego	136
11.3.5. Zaburzenia w obrębie oka	138
11.3.6. Zaburzenia serca	138
11.3.7. Zaburzenia naczyniowe	140
11.3.8. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	144
11.3.9. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	145
11.3.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	145
11.3.11. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	146
11.3.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	148
11.3.13. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	148
11.3.14. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)	150
11.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mirabegronu w podgrupach w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni	150
12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa MIR w porównaniu z PLC na podstawie badań randomizowanych	153
13. Ocena bezpieczeństwa mirabegronu u chorych z objawami LUTS/BOO	163
13.1. Zgony	164

13.2. Działania niepożądane	164
13.2.1. Działania niepożądane ogółem	164
13.3. Zdarzenia niepożądane	165
13.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	165
13.3.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	165
13.3.3. Zaburzenia naczyniowe	166
13.3.4. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	166
13.3.5. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	167
14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa MIR u chorych z objawami LUTS/BOO ..	167
15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu na podstawie nierandomizowanego badania eksperymentalnego.....	171
15.1. Ocena skuteczności	171
15.1.1. Zmiana wyniku kwestionariusza OABSS	172
15.1.2. Jakość życia (IPSS-QOL).....	173
15.1.3. Objętość moczu zalegającego po mikcji	173
15.2. Podsumowanie oceny skuteczności	174
15.3. Ocena bezpieczeństwa	175
15.3.1. Działania niepożądane	176
15.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	176
16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mirabegronu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.....	177
16.1. Zgony.....	178

16.2. Działania niepożądane	178
16.3. Zdarzenia niepożądane	179
16.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	182
16.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane	182
16.6. Zaburzenia naczyniowe	183
16.7. Zaburzenia serca	184
17. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa	185
18. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa mirabegronu	186
18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga®	186
18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA w 2012 roku	189
18.3. Ocena bezpieczeństwa oraz ocena stosunku korzyści do ryzyka przedstawiona w dokumencie PSUR/PBRER	190
19. Ograniczenia	193
20. Wnioski końcowe	193
21. Dyskusja	196
22. Załączniki	199
22.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	199
22.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	202
22.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	204
22.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	205

22.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	206
22.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	229
22.7. Zestawienie częstości występowania działań niepożądanych na podstawie dokumentu PSUR/PBRER	231
22.8. Skale oceny jakości badań.....	242
23. Wykresy forest-plot.....	246
23.1. Zgony.....	246
23.2. Działania niepożądane	246
23.2.1. Działania niepożądane ogółem	246
23.2.2. Zaburzenia naczyniowe.....	247
23.2.3. Zaburzenia układu nerwowego.....	248
23.2.4. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	248
23.2.5. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	249
23.3. Zdarzenia niepożądane.....	249
23.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	249
23.3.2. Zakażenia i infestacje.....	250
23.3.3. Zaburzenia układu immunologicznego	251
23.3.4. Zaburzenia układu nerwowego.....	252
23.3.5. Zaburzenia serca	253
23.3.6. Zaburzenia naczyniowe.....	254
23.3.7. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	255

23.3.8. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	256
23.3.9. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	256
23.3.10. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	257
23.3.11. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	257
23.3.12. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)	258
24. Spis tabel	259
25. Spis rysunków	267
26. Bibliografia.....	271

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
A1AT	alfa1-antytrypsyna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APTC	ang. <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i> - kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych
AST	aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urology Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne
BOO	ang. <i>bladder outlet obstruction</i> – przeszkoda podpęcherzowa
BOOI	ang. <i>bladder outlet obstruction index</i> – wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej
cAMP	cykliczny adenozyńmonofosforan
CCT	ang. <i>controlled clinical trial</i> – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
CEDAC	ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> - baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COX	cyklooksigenaza
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>Canadian Urological Association</i> - Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne
CYP3A	cytochrom P450 3A
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ER	ang. <i>extended release</i> - przedłużone uwalnianie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GB	grupa badana
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
GGTP	gamma-glutamylotransferaza
GK	grupa kontrolna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H	homogeniczność
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> - francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
I-PPS	ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> – międzynarodowa skala objawów ze strony gruczołu krokowego
IR	ang. <i>immediate release</i> – postać leku natychmiastowym uwalnianiu
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LUTS	ang. <i>lower urinary tract symptoms</i> – objawy ze strony dolnych dróg moczowych
MACE	ang. <i>major of adverse cardiovascular events</i> – poważne, niekorzystne incydenty sercowo-naczyniowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MIR	mirabegron
MNM	mieszane nietrzymanie moczu
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NM	nietrzymanie moczu
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNM	naglące nietrzymanie moczu
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OAB	ang. <i>overactive bladder</i> – zespół pęcherza nadreaktywnego
OABSS	ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> – skala oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego
OD	ang. <i>overactive detrusor</i> – nadreaktywność wypieracza
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefit Advisory Committee</i> – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych dla leków
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit - Risk Evaluation Report</i> - okresowy raport oceny stosunku korzyści do ryzyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą Peto
PDE-5	ang. <i>phosphodiesterase type 5</i> - inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PFMT	ang. <i>pelvic floor muscle training</i> – ćwiczenia mięśni dna miednicy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

Skrót	Rozwinięcie
PLC	placebo
PPBC	ang. <i>Patient Perception of Bladder Condition</i> – stan pęcherza w ocenie chorego
PPIUS	ang. <i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i> – skala intensywności parcia naglącego
PPTNS	ang. <i>percutaneous posterior tibial nerve stimulation</i> – przezskórna stymulacja nerwu piszczelowego tylnego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSNS	ang. <i>percutaneous sacral nerve stimulation</i> - przezskórna stymulacja nerwu krzyżowego
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PTNS	ang. <i>posterior tibial nerve stimulation</i> – stymulacja nerwu piszczelowego
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized clinical trial</i> – randomizowane badania kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SNM	ang. <i>sacral nerve neuromodulation</i> – neuromodulacja nerwów krzyżowych
TOL	tolterodyna
TP	trening pęcherza
TPTNS	ang. <i>transcutaneous posterior tibial nerve stimulation</i> - transdermalna stymulacja nerwu piszczelowego tylnego
TSNS	ang. <i>transcutaneous sacral nerve stimulation</i> - transdermalna stymulacja nerwu krzyżowego
TS-VAS	ang. <i>Treatment Satisfaction Visual Analog Scale</i> – zadowolenie z terapii w wizualnej skali analogowej
UM	Uniwersytet Medyczny
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WIM	Wojskowy Instytut Medyczny
WUM	Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Betmiga[®] (mirabegron) było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z brakiem leczenia w II linii farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB) na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla mirabegronu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia oraz rekomendacji dotyczących finansowania mirabegronu zgodnie ze zdefiniowaną na potrzeby niniejszego opracowania populacją docelową. Na ich podstawie uznano, że aktualnie w polskiej praktyce klinicznej nie istnieje aktywny komparator dla mirabegronu w populacji docelowej. Ze względu na fakt, iż część chorych leczonych lekami antymuskarynowymi zrezygnuje ze stosowania farmakoterapii I linii z powodu braku jej skuteczności bądź tolerancji uznano, że zasadnym jest wykonanie porównania

mirabegronu względem braku leczenia (placebo). W ramach niniejszego opracowania analizowano zatem skuteczność i bezpieczeństwo mirabegronu w II linii farmakologicznego leczenia objawów OAB u dorosłych chorych, po uprzednim leczeniu lekami antymuskarynowymi. Wybór komparatora jest zgodny z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696).

WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Do analizy klinicznej włączono 7 badań randomizowanych porównujących mirabegron z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni: badanie *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), badanie *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), badanie *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*), badanie *Nitti 2013b*, badanie *SCORPIO* (publikacje *Khullar 2013a* i *Khullar 2013b*), badanie *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) i badanie *Yamaguchi 2014*. Dodatkowo włączono 1 badanie eksperymentalne nierandomizowane *Otsuki 2013*, z którego wykorzystano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla chorych stosujących MIR po uprzednim zastosowaniu leków antymuskarynowych oraz 1 badanie randomizowane, z którego wykorzystano wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie dla chorych stosujących MIR w dawce 50 mg. W celu uzupełnienia danych z badań randomizowanych do analizy włączone zostały 4 publikacje dodatkowego: publikacje *Raport STA 2013* oraz *Nitti 2013c* zawierające skumulowane wyniki dla badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i *Yamaguchi 2014*, publikacja *Nitti 2014* zawierająca dodatkowe wyniki łączne dla badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* i osobne dla badania *TAURUS* oraz publikacja *Wagg 2014* zawierająca wyniki dotyczące bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek pochodzące z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* łącznie i oddzielnie z badania *TAURUS*.

W celu przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono dokument wydany przez FDA w 2012 roku oraz *Charakterystykę Produktu Leczniczego Betmiga®*. Ponadto od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu Betmiga®, który również posłużył do przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Spośród włączonych badań analiza skuteczności mirabegronu względem placebo w populacji docelowej została przeprowadzona jedynie na podstawie badania *SCORPIO* oraz *Raportu STA* (w pozostałych badaniach RCT nie przedstawiono wyników skuteczności dla chorych leczonych MIR w II linii, natomiast w *Raporcie STA* zostały one zaprezentowane jako wynik skumulowany z 3 badań RCT włączonych do analizy). Ponadto skuteczność mirabegronu w populacji docelowej oceniono na podstawie badania *Otsuki 2013*, z którego wykorzystano dane dla jednego z trzech ramion, tj. chorych poddanych wcześniej terapii lekami antymuskarynowymi, obecnie leczonych MIR.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie wszystkich włączonych badań bez względu na linię leczenia oraz w oparciu o dodatkowe dane m.in. z raportu dotyczącego bezpieczeństwa oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania mirabegronu.

Skuteczność kliniczna

Analiza wyników badań randomizowanych (badanie *SCORPIO* oraz zbiorcza analiza wyników badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* na podstawie *Raportu STA*) wykazała skuteczność kliniczną MIR w zakresie redukcji objawów związanych z OAB takich jak liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz częstość mikcji w ciągu doby, analizowanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Wyniki badania eksperymentalnego, nierandomizowanego wskazują, że mirabegron jest lekiem skutecznym w odniesieniu do redukcji współczynników częstości oddawania moczu, naglącego parcia na mocz oraz nietrzymania moczu z parcia naglącego po 4 i 8 tygodniach. Ponadto mirabegron wpływa na poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL, jednak nie wpływa znacząco na zmianę objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że mirabegron charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zdarzeń/działań niepożądanych w porównaniu do placebo w czasie 12 tygodni. Zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły częściej w grupie chorych leczonych MIR były jedynie zapalenie nosogardzieli, zaburzenia serca ogółem, zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze przed i po południu oraz zmiany

skurczowego ciśnienia tętniczego. Raportowane zdarzenia/działania niepożądane występowały stosunkowo rzadko. Zarówno w czasie 12, jak i 52 tygodni najczęściej odnotowywano zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

W dokumentach wykorzystanych do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa wskazano, że najczęściej u chorych leczonych mirabegronem stwierdzane jest wystąpienie takich zaburzeń jak zakażenia układu moczowego i dolnych dróg oddechowych, nudności, ból głowy i brzucha, nadciśnienie tętnicze, biegunka, zaparcia, zawroty głowy oraz tachykardia.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować o udowodnionej skuteczności mirabegronu w populacji chorych z objawami OAB, a uprzednio przyjmujących leki antymuskarynowe oraz o dobrym profilu bezpieczeństwa.

Wnioskowanie o istotności klinicznej uzyskanych wyników było na podstawie zidentyfikowanych danych utrudnione bądź niemożliwe. Nie przeprowadzono również oceny siły zastosowanej interwencji, gdyż ze względu na brak dychotomicznych punktów końcowych w ocenie skuteczności nie było to możliwe.

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że mirabegron stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla tych chorych, u których terapia lekami antymuskarynowymi nie powiodła się, bądź nie była tolerowana czy też była związana z niekceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz u tych, którzy nie wyrażają zgody lub nie kwalifikują się do zastosowania procedur inwazyjnych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, celem analizy klinicznej dla leku Betmiga® (mirabegron) stosowanego w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
 - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych na poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;

- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – zespół pęcherza nadreaktywnego

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla mirabegronu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Betmiga®* [22], stanowią dorośli chorujący na zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder*, OAB), u których występują objawy naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego parciem nagłym [22].

Mirabegron w ramach niniejszego opracowania analizowano w II linii farmakologicznego leczenia 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 półtrwania¹.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Zespół pęcherza nadreaktywnego to schorzenie czynnościowe pęcherza moczowego. Do objawów pęcherza nadreaktywnego należą: parcia nagłe, częste oddawanie moczu w dzień i/lub w nocy, nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym.

¹ w niniejszej analizie zawężono populację docelową względem uwzględnionej we wskazaniu rejestracyjnym (wskazanie rejestracyjne obejmuje chorych niezależnie od linii leczenia);

Objawy te mogą występować w połączeniu ze sobą lub osobno, a warunkiem koniecznym i wystarczającym aby rozpoznać pęcherz nadreaktywny jest obecność parć naglących. Ze względu na przyczynę OAB można podzielić na wtórny do przyczyny neurologicznej (np. stwardnienie rozsiane, uszkodzenie rdzenia kręgowego) lub idopatyczny o nieznaney przyczynie [34, 45, 47].

Z kolei ze względu na obecność lub brak objawu nietrzymania moczu wyróżnia się:

- ⊗ „OAB mokry”, jeśli towarzyszy mu nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym;
- ⊗ „OAB suchy”, gdy brak jest nietrzymania moczu spowodowanego parciem nagłym [34, 45].

Aby rozpoznać pęcherz nadreaktywny należy również wykluczyć miejscowe przyczyny, które mogłyby spowodować objawy podobne do pęcherza nadreaktywnego. Należą do nich m.in. zakażenia dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, nowotwór pęcherza [47, 51].

3.3. Epidemiologia

Wiele badań epidemiologicznych wykazało, że OAB cechuje wysokie rozpowszechnienie na całym świecie, będąc przyczyną obniżonej jakości życia zarówno kobiet, jak i mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych [41].

Dane z 2005 roku (badanie *EPIC*), uzyskane na podstawie ankiety obejmującej osoby dorosłe (co najmniej 18 lat) z Kanady i 4 europejskich państw (Niemcy, Włochy, Szwecja, Wielka Brytania) wskazują, że w populacji ogólnej 12,8% kobiet oraz 10,8% mężczyzn zgłasza obecność objawów OAB. Ponadto ustalono, że rozpowszechnienie OAB rośnie wraz z wiekiem i u kobiet i mężczyzn powyżej 40 r.ż. wynosi odpowiednio 14,6% i 13,1%. Wśród osób chorujących na zespół pęcherza nadreaktywnego u 44,5% kobiet i 28,0% mężczyzn występuje objaw nietrzymania moczu [41, 51].

Na podstawie badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Europie (badanie *Milsoma*), które obejmowało 6 państw (Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię) występowanie objawów pęcherza nadreaktywnego oceniono średnio na 16,6% u osób w wieku co najmniej 40 lat (kobiety 17,4%, mężczyźni 15,6%), przy czym objawy te miały najczęściej charakter przewlekły - obecność dolegliwości związanych z OAB od ponad roku zgłosiło 79% chorych (w tym 49% od ponad 3 lat). Podobnie jak w badaniu *EPIC*, również tutaj odnotowano, iż częstość występowania objawów rośnie wraz z wiekiem

u obu płci - od 3,4% u kobiet i 8,7% u mężczyzn w wieku 40-44 lata do odpowiednio 41,9% i 31,3% w wieku co najmniej 75 lat [47, 51].

Zbliżone dane uzyskano na podstawie badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych (w ramach programu *NOBLE*), w którym częstość występowania pęcherza nadreaktywnego oceniono na 16,9% wśród kobiet oraz 16,0% wśród mężczyzn. Ponadto ustalono, że częstość występowania objawu nietrzymania moczu z parcia wzrasta po 44. roku życia u kobiet (z 2 do 19%) oraz po 64. roku życia u mężczyzn (z 0,3 do 8,9%) [47].

W Polsce nie prowadzono badań na ten temat, jednak ocenia się, że około 40% kobiet w wieku menopauzalnym cierpi na dolegliwości związane z OAB. Natomiast szacunkowe dane przedstawione w stanowisku w sprawie finansowania solifenacyny w leczeniu OAB wskazują na duże rozpowszechnienie objawów charakterystycznych dla zespołu pęcherza nadreaktywnego w Polsce, które mogą dotyczyć nawet 2-3 milionów Polaków. Z kolei zapadalność szacuje się na 10-15 000 osób na rok [42, 62].

W celu oszacowania populacji chorych w omawianym wskazaniu przeanalizowano dane refundacyjne NFZ dla dwóch substancji: solifenacyny (SOL) oraz tolterodyny (TOL) za okres od stycznia do grudnia 2012 r. [25]. Zauważono, że udział SOL w leczeniu chorych jest wyraźnie większy, niż udział TOL. Dodatkowo, zgodnie z *Zaleceniami Zespołu Ekspertów* [46] w farmakoterapii I rzutu, w której stosuje się co najmniej dwa leki antycholinergiczne, jeden z leków powinien być preparatem długodziałającym. Spośród wszystkich dostępnych w Polsce leków antycholinergicznych, SOL jest preparatem o najdłuższym czasie półtrwania. SOL jest ponadto określona w *Zaleceniach* jako lek o jednym z największych odsetków wyleczeń, z najlepszym stosunkiem skuteczności do tolerancji oraz jako jeden z najbezpieczniejszych preparatów. W związku z powyższym założono, że wszyscy chorzy stosujący TOL, stosowali też SOL. Populację oszacowano wobec tego w oparciu o dane refundacyjne NFZ dla SOL. Stwierdzono, że w 2013 r. leczenie ok. 21 tys. chorych mogło być refundowane przez NFZ.

Wielkość populacji, która potencjalnie może być leczona mirabegronem będzie mniejsza ze względu na fakt, iż tylko część chorych będzie leczonych w ramach II linii farmakoterapii. Wielkość populacji docelowej zostanie oszacowana dokładnie w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Przeanalizowano również dane IMS dla substancji SOL oraz TOL za okres od stycznia do grudnia 2013 r. [26]. Stwierdzono, że w 2013 r. chorych leczonych tymi substancjami mogło

być ok. 70 tys.² Zauważono, że chorych, których leczenie objęte zostało refundacją, było znacznie mniej. Związane jest to z faktem, iż warunkiem korzystania z leków refundowanych jest wykonanie inwazyjnego dla chorego badania urodynamicznego (cystometria), co w sposób znaczący zmniejsza liczbę chorych ostatecznie stosujących leki refundowane. Leki stosowane w leczeniu OAB podlegają procedurze eksportu równoległego.

3.4. Etiologia i patomechanizm

Dokładne przyczyny i mechanizm powstania nadreaktywności pęcherza wciąż pozostają nieznane. Przypuszcza się, że etiologia OAB jest złożona i jest wynikiem szeregu różnych, niepowiązanych ze sobą procesów zachodzących w organizmie chorego [51, 64].

W ramach patofizjologii OAB najczęściej wymienia się dwa mechanizmy. Pierwszym są zaburzenia neurologiczne (tzw. teoria neurogenna) w obrębie centralnego i obwodowego układu nerwowego. Należą do nich na przykład zaburzenia w eferentnych (odśrodkowych) drogach nerwowych układu autonomicznego, jak i somatycznego, które są zaangażowane w proces napełniania i opróżniania pęcherza moczowego. Innym przykładem jest upośledzenie hamującego wpływu centralnego układu nerwowego przy jednoczesnym zwiększeniu autonomii mięśni dolnych dróg moczowych, czego przejawem jest przewaga napięcia nad zwiotczeniem włókien mięśniowych, co skutkuje pojawieniem się uczucia parcia naglącego [41, 47, 51, 64].

Drugim mechanizmem powstawania OAB są zaburzenia w czynności skurczowej mięśnia wypieracza i jego nadwrażliwość na bodźce (tzw. teoria miogenna). W tym przypadku w obrębie mięśniówki wypieracza może dochodzić do skurczów, powodujących z kolei uczucie parcia naglącego, a nawet nietrzymanie moczu z parcia nawet przy niewielkim wypełnieniu pęcherza. U osób z nadreaktywnością pęcherza brak jest świadomej kontroli nad parciem nagłym, które jest niemożliwe do powstrzymania czy też zahamowania [41, 47, 51, 64].

Uważa się, że w większości przypadków za powstanie zespołu pęcherza nadreaktywnego odpowiadają zarówno składowa miogenna, jak i neurogenna [47].

Na poziomie pęcherza moczowego, za regulację skurczu i rozkurczu pęcherza odpowiada szereg neuroprzekaźników. Dominującą rolę w procesie kontroli czynności skurczowej

² wynik skorygowany o eksport równoległy;

pęcherza moczowego odgrywa acetylocholina, która za pośrednictwem receptorów muskarynowych powoduje szereg zmian wewnątrz komórek mięśni gładkich. Zaburzenia czynności receptorów muskarynowych prowadzą do nadmiernej pobudliwości skurczowej mięśni. Kluczowymi dla czynności pęcherza moczowego rodzajami receptorów muskarynowych są podtypy M2 i M3. W przypadku nadreaktywności wypieracza stwierdza się zwiększoną ekspresję receptora M2, podczas gdy w zdrowym organizmie przeważa aktywność podtypu M3 [64].

Ponadto, w literaturze przedmiotu wśród przyczyn OAB wymienia się zmiany w dolnych drogach moczowych. Dodatkowo wśród czynników sprzyjających OAB wymienia się: siedzący tryb życia, otyłość (wskazuje się, że ryzyko wystąpienia zespołu pęcherza nadreaktywnego u kobiet chorujących na otyłość jest 2-krotnie wyższe w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała, przy czym zależności tej nie wykazano u mężczyzn, alkohol, kofeina, palenie tytoniu oraz czynniki psychogenne (wskazuje się na 3-krotnie częstsze występowanie OAB wśród osób chorujących na depresję) [47, 51, 64].

Również układ beta adrenergiczny, odpowiedzialny za kontrolę rozkurczu pęcherza odgrywa rolę w powstawaniu nadreaktywności. W pęcherzu moczowym są obecne receptory beta3-adrenergiczne, które modulują kontrolę napełniania wypieracza za pośrednictwem włókien współczulnych. Aktywacja włókien współczulnych, poprzez pobudzenie wspomnianych receptorów (u człowieka głównie typu beta3-adrenergicznego) powoduje rozkurcz wypieracza, co pozwala na gromadzenie moczu w pęcherzu. Sugeruje się, że OAB może być spowodowany mutacją genu kodującego receptor beta-3 adrenergiczny [39, 68].

3.5. Objawy

Do objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego zalicza się:

- ⊗ parcie naglące (ang. *urinary urgency*) - nagła, niepohamowana potrzeba oddania moczu;
- ⊗ częstomocz dzienny i nocny³ (ang. *frequency*) - dzienny rozumiany jest jako więcej niż 8 mikcji w ciągu doby lub stan, gdy odstęp pomiędzy kolejnymi mikcjami jest krótszy niż 2 godziny, natomiast częstomocz nocny jako stan, gdy w liczba mikcji

³ częstomocz nocny jest zamiennie nazywany nokturią;

w nocy jest większa od 1., przy czym po oddaniu moczu chory musi powrócić do pełnego snu (jeśli po następnych mikcjach chory nie wraca do pełnego snu może to wskazywać na problem zaburzenia snu, a nie OAB);

- ⊗ nietrzymanie moczu z parcia⁴ (ang. *urge urinary incontinence*) - mimowolny, niemożliwy do powstrzymania wyciek moczu spowodowany parciem nagłym [34, 35, 64].

Wyżej wymienione objawy mogą występować łącznie lub w różnych zestawieniach, jednak kluczowym objawem, który musi być obecny jest parcie nagłe [41, 64].

3.6. Rozpoznanie

Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Kontynencji (ang. *International Continence Society*) rozpoznanie zespołu pęcherza nadreaktywnego oparte jest na stwierdzeniu objawów klinicznych, tj. parć nagłych, częstomoczu, nagłego nietrzymania moczu (NNM) przy jednoczesnym wykluczeniu innych przyczyn anatomicznych czy metabolicznych np. zakażenia dróg moczowych, przy czym, jak wspomniano wyżej, jednym z objawów **musi** być parcie nagłe [35, 64].

Rozpoznanie OAB powinno prowadzić się według poniższego schematu uwzględniając:

- ⊗ przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego, który pozwala na ocenę rodzaju i nasilenia dolegliwości oraz wykluczenie obecności innych objawów ze strony układu moczowego (np. krwimocz, trudności w oddawaniu moczu). Dodatkowo lekarz powinien zapytać o nawyki żywieniowe, w tym przyjmowanie płynów;
- ⊗ analizę dzienniczków mikcji prowadzonych przez chorego przez co najmniej 48-72 godziny. Są one podstawowym narzędziem diagnostycznym służącym do rozpoznawania zespołu pęcherza nadreaktywnego. Dostarczają one informacji dotyczących przede wszystkim liczby, objętości i częstotliwości mikcji, a także liczby i natężenia parć nagłych, liczby i rodzaju epizodów nietrzymania moczu oraz ilości przyjmowanych płynów;

⁴ w polskiej terminologii dla nietrzymania moczu spowodowanego pęcherzem nadreaktywnym stosuje się określenie „nagłe nietrzymanie moczu (NNM)”;

- ⊗ przeprowadzenie badania fizykalnego, którego celem jest wyeliminowanie innych przyczyn objawów OAB. Na badanie to składa się: badanie jamy brzusznej oraz *per rectum*, badanie neurologiczne, a także badanie przez pochwę u kobiet [35, 47].

Do **badania podstawowych** rekomendowanych do wykonania zalicza się:

- ⊗ badanie ogólne moczu – testy paskowe lub badania laboratoryjne;
- ⊗ posiew moczu w celu wykluczenia infekcji dolnych dróg moczowych;
- ⊗ badania obrazowe takie jak: badanie ultrasonograficzne z oceną zalegania moczu po mikcji [49].

Badania te mają na celu ocenę np. zalegania moczu po mikcji, obecności patologii pęcherza lub czynności dolnych dróg moczowych, co podobnie jak w przypadku badania fizykalnego, pozwala na wykluczenie potencjalnych patologii odpowiedzialnych za wystąpienie objawów OAB [47].

Wśród **badania dodatkowych**, które wykonuje się u niektórych chorych w ramach rozpoznania OAB wymienia się:

- ⊗ cystouretrografię, np. cystouretrografię mikcyjną – badanie radiologiczne układu moczowego pozwalające na wykrycie wad jego budowy;
- ⊗ cystouretroskopię – badanie przy użyciu wziernika obrazujące cewkę oraz pęcherz moczowy pozwalające na dokładne wykluczenie patologii, które mogą powodować podrażnienia (nowotwory, kamica, ciało obce, zwężenie cewki);
- ⊗ badania urodynamiczne – zalecane jako ostatnie z kolejnych procedur diagnostycznych. Etapy badania urodynamicznego:
 - ⊗ przepływ cewkowy (uroflowmetria) z oceną zalegania moczu po mikcji (badanie polega ocenie fazy gromadzenia moczu poprzez oddanie go przez osobę badaną do specjalnego urządzenia nazywanego uroflowmetrem, nieinwazyjne i całkowicie bezbolesne);
 - ⊗ cystometria (pomiar ciśnienia wewnątrz pęcherza moczowego w fazie gromadzenia moczu. Poprzedzone jest wprowadzeniem do cewki moczowej specjalnego cienkiego cewnika, za pomocą którego pęcherz wypełniany jest powoli solą fizjologiczną poprzez specjalną pompę o ustalonym przepływie. Drugi cewnik założony do odbytnicy lub pochwy odczytuje ciśnienie w jamie brzusznej. Osoba badana proszona jest o informowanie, kiedy odczuwa po raz pierwszy parcie na pęcherz, następnie informuje o stopniowo

narastającym uczuciu parcia. W czasie całego badania prowadzi się rejestrację ciśnień, czasem wraz z zapisem elektromiograficznym;

- profilometria (polega na powolnym wysuwaniu się specjalnego cewnika, odczytującego ciśnienie w cewce moczowej i pozwala na jednoczesny pomiar ciśnienia cewkowego oraz ciśnienia śródpęcherzowego) [47].

Inwazyjne badanie urodynamiczne (cystomanometria) nie jest wymagane do rozpoznania OAB. Charakteryzuje się dużym odsetkiem wyników zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych [46].

Podkreślić należy, że stanowisko zarówno polskich, jak i zagranicznych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się opracowywaniem standardów postępowania w OAB dotyczące stosowania wyżej wymienionych badań dodatkowych jest spójne i nie zaleca ich stosowania w postępowaniu podstawowym, zwłaszcza w przypadku decyzji o leczeniu konserwatywnym, tj. terapii behawioralnej, fizykoterapii i leczeniu farmakologicznym. Badanie urodynamiczne można rozważyć jedynie w przypadku skomplikowanych i powikłanych przypadków, w których leczenie farmakologiczne nie przyniosło efektów i planowane jest leczenie interwencyjne lub chirurgiczne, aczkolwiek dowody na to, że wyniki tego badania mogą umożliwić prognozę skuteczności leczenia są ograniczone [16, 28, 37, 45].

Warto także zaznaczyć, że 9 lutego 2012 r., polscy Ekspertki Kliniczni⁵ skierowali do Ministra Zdrowia list otwarty, w którym postulowali o rezygnację z wymogu wykonania badania urodynamicznego w celu otrzymania przez chorego finansowania solifenacyny lub tolterodyny. Obecnie bowiem leki te znajdują się na *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [40], w grupie terapeutycznej: *Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym*. Autorzy listu twierdzą, że wymóg ten jest sprzeczny z obowiązującą wiedzą medyczną, która wskazuje, że wywiad i podstawowe badanie przedmiotowe są wystarczające do rozpoczęcia postępowania podstawowego.

⁵ Prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski, Prof. dr hab. med. Andrzej Borkowski, Prof. dr hab. med. Piotr Radziszewski, Prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger; Sygnatariusze: Prof. dr hab. med. Krzysztof Czajkowski, Prof. dr hab. med. Romuald Debski, Prof. dr hab. med. Ewa Nowak-Markwitz, Prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski, Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko, Prof. dr hab. med. Andrzej Witek

Ponadto podkreślono, że badanie urodynamiczne jest procedurą o charakterze inwazyjnym, charakteryzującą się dużym odsetkiem wyników zarówno fałszywie dodatnich jak i fałszywie ujemnych oraz mało dostępną, ze względu na niewielką dostępność placówek wykonujących tego typu badanie [15].

Przy ocenie stopnia parcia naglącego odczuwanego przez chorych podczas każdej mikcji stosuje się skalę intensywności parcia naglącego (ang. *Patent Perception of Intensity of Urgency Scale*, PPIUS).

PPIUS jest skalą 5-stopniową, która mierzy zarówno objawy parcia na mocz, jak i naglącego nietrzymania moczu. Jest ona stosowana w ramach dzienniczków mikcji oraz wykorzystywana w badaniach klinicznych dotyczących OAB. Skala PPIUS zawiera stopnie od zera do 4, gdzie zero oznacza brak parcia naglącego, a 4 oznacza naglące nietrzymanie moczu [38].

3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

Zespół pęcherza nadreaktywnego (typu idiopatycznego) nie jest uznawany za schorzenie postępujące (bez uwzględnienia chorób współistniejących). Historia naturalna OAB jest zmienna w czasie - u około 50% chorych objawy ulegają wahaniom, jednak stan chorych nie ulega pogorszeniu. OAB nie jest również uznawany za stan zagrażający życiu. Ponadto, wskazuje się, że czasowa remisja następuje u około 20-35% chorych [15, 33].

Dolegliwości związane z OAB prowadzą do znaczącego obniżenia jakości życia chorych. Wyniki z kwestionariuszy oceny jakości życia wskazują, że obniżenie to jest większe niż u chorych z cukrzycą czy astmą. Ponad połowa chorych zgłasza zaniepokojenie objawami, stąd chorzy z OAB są bardziej podatni niż ich rówieśnicy z grupy kontrolnej na depresję (11,4% vs 3,6%), problemy na tle seksualnym, trudności związane z pracą zawodową (24,7% vs 12,2%) lub bezrobocie (42,0% vs 33,6%). W literaturze przedmiotu wskazuje się, że OAB wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń snu, infekcji skóry, upadków i złamań [51, 41, 64].

Objawy związane z OAB prowadzą także do zmiany stylu życia – chorzy ograniczają ilość przyjmowanych płynów, pozostają w bliskiej odległości od miejsca zamieszkania lub w pobliżu toalet. Dlatego brak kontroli nad pęcherzem i towarzyszące naglące nietrzymanie moczu mogą znacząco oddziaływać na możliwość wykonywania czynności dnia codziennego czy angażowania się w działania społeczne i zawodowe. Szczególnie

negatywny wpływ mogą mieć objawy nietrzymania moczu, które zyskały miano „choroby przeżywanej w skrytości” (ang. *closet disorder*) [15, 64].

Powyższe dane wskazują, że objawy związane z zespołem pęcherza nadreaktywnego mają kluczowy wpływ na jakość życia chorych.

3.8. Leczenie

Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego można podzielić na postępowanie zachowawcze (niefarmakologiczne), farmakologiczne, leczenie interwencyjne i chirurgiczne.

W ramach **leczenia niefarmakologicznego** OAB możliwe jest zastosowanie następujących metod:

- ⊗ ograniczenie przyjmowania napojów zawierających kofeinę, alkohol oraz zmniejszenie ilości płynów przyjmowanych przed nocnym spoczynkiem;
- ⊗ terapia behawioralna – trening pęcherza, który polega na wypracowaniu prawidłowych odruchów opróżniania pęcherza i przywróceniu odpowiedniego cyklu mikcji poprzez wymuszanie oddawania moczu w stałym rytmie dobowym (jednakowe odstępy czasu i stałe pory). Po przeanalizowaniu dziennika mikcji wypracowuje się taką częstotliwość oddawania moczu (przeważnie co 2–4 godziny), żeby uniknąć przepełnienia pęcherza i nie dopuścić do pojawienia się parcia naglącego;
- ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy (PFMT, ang. *pelvic floor muscle training*) (opisane przez Kęglę) oraz nauka reakcji na wystąpienie odczucia parcia poprzez wytworzenie odruchowego rozluźnienia lub odwrócenia uwagi (np. wsteczne odliczanie) i wywołanie wybiórczego skurczu innych grup mięśni;
- ⊗ metoda *biofeedback* – chory uczy się rozpoznawać sygnały poprzedzające, np. epizod naglącego nietrzymania moczu, kontrolować napięcie mięśni dna miednicy, utrzymywać odpowiedni odstęp czasu pomiędzy mikcjami i korzystać z toalety w określonym czasie dzięki odczytom wskazań manometru dopochwowego lub zapisu z elektromiografu;
- ⊗ stymulacja elektryczna mięśni dna miednicy – elektrody zostają umieszczone dopochwowo, przezskórnie lub doodbytniczo, a generowany przez nie impuls pobudza mięśnie dna miednicy do skurczów;
- ⊗ stymulacja magnetyczna – stymulacja mięśni dna miednicy oraz nerwów miednicznych za pomocą urządzeń wytwarzających pole magnetyczne [64].

Leczenie farmakologiczne nadreaktywności pęcherza moczowego obejmuje stosowanie następujących leków:

- ⊗ leki antymuskarynowe, blokujące receptory muskarynowe i tą drogą zmniejszają autonomiczne skurcze wypieracza, przynajmniej częściowo łagodząc objawy i zmniejszając liczbę epizodów nietrzymania moczu. Charakteryzują się one niecałkowicie wybiórczym blokowaniem receptorów muskarynowych w ścianie pęcherza, dlatego ubocznym efektem ich działania jest hamowanie (w różnym stopniu w zależności od rodzaju preparatu) wydzielania śliny, powodujące dokuczliwe uczucie suchości w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia, uczucie senności.

Do tej grupy leków należą:

- ⊗ solifenacyna;
- ⊗ tolterodyna;
- ⊗ fezoterodyna;
- ⊗ darifenacyna;
- ⊗ oksybutynina;
- ⊗ trospium;
- ⊗ mirabegron – nowa opcja terapeutyczna, silny i wybiórczy agonista receptorów β_3 -adrenergicznych, o działaniu zwiotczającym mięśnie pęcherza moczowego [64].

Skuteczność farmakoterapii należy oceniać po 2-3 miesiącach, jeżeli wcześniej nie pojawiły się nasilone, istotne dla chorej działania niepożądane. Farmakoterapia powinna trwać minimum 6 miesięcy; jeżeli po 6 miesiącach, po odstawieniu leku występuje nawrót dolegliwości, należy na nowo włączyć farmakoterapię [45].

Ponadto, w niektórych przypadkach, zwłaszcza gdy leczenie zachowawcze i farmakologiczne nie przyniosło rezultatów, stosowane jest leczenie interwencyjne, tj.:

- ⊗ ostrzykiwanie ściany pęcherza moczowego (mięśnia wypieracza) **neurotoksyną botulinową typu A**;
- ⊗ neuromodulacja – polega na bezpośredniej stymulacji elektrodami włókien nerwowych prądem o niskiej amplitudzie wytwarzanym przez wszczepiony stymulator. Stymulacja taka prowadzi do obniżenia poziomu progu reaktywności ściany pęcherza moczowego i jednocześnie wzrostu napięcia zwieracza cewki moczowej. Istnieją różne metody neuromodulacji:

- ⊗ elektrostymulacja nerwów krzyżowych stymulacja transdermalna⁶, polegająca na wszczępieniu elektrod w okolice nerwu krzyżowego (TSNS, ang. *transcutaneous sacral nerve stimulation* - transdermalna stymulacja nerwu krzyżowego) lub nerwu piszczelowego tylnego (TPTNS, ang. *transcutaneous posterior tibial nerve stimulation* - transdermalna stymulacja nerwu piszczelowego tylnego) i połączenie ich ze stymulatorem;
- ⊗ stymulacja przezskórna⁷, polegająca na umieszczeniu elektrod na skórze nad rejonem, który ma być poddany neuromodulacji; w tym przypadku wyróżnia się przezskórną stymulację nerwu krzyżowego (PSNS, ang. *percutaneous sacral nerve stimulation*) i przezskórną stymulację nerwu piszczelowego tylnego (PPTNS, ang. *percutaneous posterior tibial nerve stimulation*).

Ostatnią opcją leczenia dla chorych, u których inne metody zawiodły jest **leczenie chirurgiczne**, najczęściej odprowadzenie moczu, zazwyczaj do izolowanego odcinka jelita krętego, który posłuży do utworzenia urostomii.

Leczenie chorych z objawami OAB zostało scharakteryzowane w poniższych podrozdziałach na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych i rekomendacji dotyczących finansowania terapii stosowanych w leczeniu OAB, a także na podstawie wytycznych postępowania wydanych przez polskich specjalistów w dziedzinie urologii i ginekologii oraz polskich rekomendacji finansowych.

3.8.1. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia OAB

W poniższych podrozdziałach przedstawiono najbardziej aktualne zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia OAB.

3.8.1.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia OAB

Wytyczne European Association of Urology (EAU, Europejskie Towarzystwo Urologiczne) z roku 2014 [28] – wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu (wytyczne dotyczą obu płci, oprócz fragmentów w których doprecyzowywano opisy ze względu na płeć),

⁶ oznacza umieszczenie elektrod na powierzchni skóry;

⁷ oznacza umieszczenie elektrod igłowych tuż pod powierzchnią skóry;

w dokumencie przedstawiono informacje o metodach leczenia NNM, w niniejszym opracowaniu przyjęto że jest to NNM w wyniku OAB⁸.

Terapie behawioralne i fizjoterapia

Istnieją ograniczone dowody świadczące o tym, że nadzorowany trening pęcherza (TP) jest lepszy niż brak terapii u kobiet z NNM i MNM (mieszanym nietrzymaniem moczu) (1b). Skuteczność TP zmniejsza się po przerwaniu treningu (2). Istnieją sprzeczne dane odnośnie wyższej skuteczności TP niż terapii farmakologicznej (2). Skojarzenie TP i leków antymuskarynowych nie zwiększa poprawy stanu chorych, ale może przynosić innego rodzaju korzyści (1b). TP jest terapia lepszą niż samo pesarium (1b). TP powinien być zaproponowany jako pierwsza forma terapii dorosłych z NNM i MNM (A).

Nie należy proponować stymulacji nerwu piszczelowego (PTNS, ang. *posterior tibial nerve stimulation*) mężczyznom i kobietom, którzy poszukują leku na NNM (A). Przeszkórna PTNS powinno być proponowane jako terapia poprawiająca stan zdrowia kobiet, u których nie zaobserwowano poprawy w wyniku stosowania leków antymuskarynowych (B). PTNS nie jest bardziej skuteczne niż tolterodyna u kobiet z NNM (2b). Nie ma wystarczających danych o skuteczności PTNS u mężczyzn.

Nierekomendowane jest proponowanie stymulacji magnetycznej u dorosłych kobiet chorych na OAB (B).

Ćwiczenia mięśni dna miednicy jako monoterapia

Ćwiczenia mięśni dna miednicy (PFMT, ang. *pelvic floor muscle training*) są lepiej tolerowane w porównaniu z oksybutyniną u kobiet z NNM (2).

⁸ 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; Natura rekomendacji: 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.

Leki antymuskarynowe

Leki antymuskarynowe są metodą leczenia proponowaną dorosłym chorym na NNM na wczesnym etapie choroby.

Oksybutynina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR, ang. *immediate release*) lub w postaci systemów transdermalnych, tolterodyna IR i propiweryna IR poprawiają stan chorych na NNM w znacząco większym stopniu niż placebo (1a). Leki antymuskarynowe w postaci o przedłużonym uwalnianiu (ER, ang. *extended release*) są skuteczne w poprawianiu stanu chorych i leczeniu NNM (1b), ale częstość występowania wysuszenia śluzówki jamy ustnej jest wyższa niż w grupie otrzymującej placebo (1b), niższa natomiast niż w przypadku postaci IR (odsetek chorych przerywających terapię jest jednak porównywalny dla obu tych postaci). Zdarzenie to występuje częściej w przypadku stosowania oksybutyniny IR lub ER niż adekwatnej postaci tolterodiny (1a). Stosowanie systemu transdermalnego z oksybutyniną jest związane z niższą częstością występowania wysuszenia śluzówki niż stosowanie doustnych leków antymuskarynowych, jednak odsetek chorych rezygnujących z leczenia jest wyższy wśród chorych stosujących system transdermalny (z powodu reakcji skórnych) (1b). Miejscowy żel z oksybutyniną jest skuteczny w leczeniu NNM oraz w poprawieniu stanu zdrowia chorych (dane z badania randomizowanego).

Nie ma dowodów na przewagę któregoś z leków antymuskarynowych w leczeniu lub poprawie stanu chorych z NNM lub poprawie jakości życia (1a). Postać ER oksybutyniny jest bardziej skuteczna od postaci ER i IR tolterodiny (1b), a solifenacyna jest bardziej skuteczna od tolterodiny w postaci IR w poprawieniu stanu zdrowia chorych (1b). Fasoterodyna (8 mg/dobę) wykazuje wyższą skuteczność niż tolterodyna ER (4 mg/dobę) w poprawie stanu chorych i leczeniu NNM, ale także gorszy profil bezpieczeństwa (1b).

Dorosłym chorym z NNM jako terapia inicjująca powinny być proponowane leki antymuskarynowe o formie uwalniania IR lub ER (A), a ich skuteczność i bezpieczeństwo powinny być oceniane u danego chorego przed upływem 30 dni od rozpoczęcia leczenia (A). Jeśli leki o formule IR są nieskuteczne należy zaproponować podanie formuły ER lub leków długodziałających (A). Należy rozważyć stosowanie oksybutyniny w postaci systemu transdermalnego, jeśli doustne leki antymuskarynowe nie są dobrze tolerowane z powodu wysuszenia śluzówki (B).

Brak jest wystarczająco spójnych dowodów do wykazania wyższej skuteczności leczenia farmakologicznego niż PMFT oraz niż terapia behawioralna (1b), która natomiast skutkuje wyższą satysfakcją chorych niż w przypadku stosowania tylko leków (1b).

Mirabegron

Mirabegron jest lekiem skutecznym i bezpiecznym (łagodne i nieistotne klinicznie zdarzenia niepożądane w badaniach klinicznych) w leczeniu NNM (1a) i powinien być proponowany chorym z zastrzeżeniem, że długoterminowy profil bezpieczeństwa nie jest znany (B).

W dokumencie zamieszczono następujący algorytm postępowania w NNM:

Postępowanie w przypadku występowania nietrzymania moczu wszystkich rodzajów:

- ⊗ doradzić strategię dotyczącą zaburzeń jelit, stosowanych leków, chorób współistniejących, przyjmowania płynów (C);
- ⊗ zalecić utratę masy ciała (A);
- ⊗ rozważyć interwencje dostosowane do zaburzeń funkcji poznawczych (zaplanowane mikcje) (C);
- ⊗ zaproponować wkładki jeśli potrzebne (B);
- ⊗ rozważyć ograniczenie przyjmowania kofeiny (B);
- ⊗ rozważyć miejscowo estrogen dla kobiet po menopauzie (A);
- ⊗ zaproponować desmopresynę dla uzyskania krótkotrwałego zmniejszenia objawów (B).

Następnie u chorych z rozpoznaniem NNM:

- ⊗ trening pęcherza (B);
- ⊗ leki antymuskarynowe (A).

W przypadku braku odpowiedzi – rozważyć PTNS (tylko u kobiet) (B).

Jeśli terapia powyższymi metodami zawodzi należy rozważyć leczenie operacyjne.

Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2013 [37] – wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu, w dokumencie przedstawiono informacje na temat nietrzymania moczu u kobiet, w tym również w przebiegu OAB.

Terapie behawioralne i fizjoterapia

Jako terapię behawioralną należy rozumieć indywidualne ćwiczenia obejmujące między innymi trening pęcherza moczowego (TP), mające na celu nauczanie nowych wzorców w zakresie częstości mikcji lub przywrócenie wcześniejszych wzorców, uznawanych za prawidłowe. Z kolei jako fizjoterapia definiowany jest szeroki zakres ćwiczeń takich jak np. ćwiczenia mięśni dna miednicy (PFMT, ang. *pelvic floor muscle training*), których celem jest wzmocnienie mięśni.

Kobietom z nagłym nietrzymaniem moczu (NNM) i mieszanym nietrzymaniem moczu (MNM) należy zaproponować trening pęcherza trwający do najmniej 6 tygodni, jako leczenie pierwszej linii. W przypadku braku satysfakcjonującego efektu ćwiczeń, w sytuacji kłopotliwej częstości oddawania moczu, należy rozważyć kombinację leków stosowanych w OAB z treningiem pęcherza.

Leki antymuskarynowe

W przypadku kiedy chorym na OAB proponuje się zastosowanie leków antymuskarynowych należy rozważyć współistniejące zaburzenia (np. słabe opróżnianie pęcherza), stosowanie innych leków wpływających na całkowite działanie leków antymuskarynowych oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy omówić z chorą prawdopodobieństwo odniesienia sukcesu terapeutycznego, związane z leczeniem najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, jak również częstość i drogę podania leku. Należy także poinformować chorą, że takie zaburzenia, jak suchość w jamie ustnej czy zaparcia mogą wskazywać na skuteczność stosowanego leczenia oraz podkreślić, że pełny efekt leczenia jest możliwy do oceny nie wcześniej niż po 4 tygodniach stosowania terapii.

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.

W przypadku leczenia kobiet z NM (nietrzymaniem moczu) lub OAB nie zaleca się stosowania takich leków jak flawoksat, propantelina i imipramina. U starszych kobiet o wątpliwej

budowie ciała nie należy stosować oksybutyniny o natychmiastowym uwalnianiu (IR, ang. *immediate release*).

W pierwszej linii leczenia kobiet z OAB lub MNM zaleca się podjęcie terapii oksybutyniną IR, tolterodyną IR lub darifenacyną (preparat podawany 1 raz na dobę).

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. Z kolei u chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane możliwe jest zastosowanie mirabegronu.⁹

Neuromodulacja

Celem neuromodulacji jest poprawa szlaków bodźców nerwowych poprzez aplikację impulsów (elektrycznych lub chemicznych) do określonej części ciała. Istnieją różne metody neuromodulacji:

- ⊗ elektrostymulacja nerwów krzyżowych stymulacja transdermalna¹⁰, polegająca na wszczępieniu elektrod w okolice nerwu krzyżowego (TSNS, ang. *transcutaneous sacral nerve stimulation* - transdermalna stymulacja nerwu krzyżowego) lub nerwu piszczelowego tylnego (TPTNS, ang. *transcutaneous posterior tibial nerve stimulation* - transdermalna stymulacja nerwu piszczelowego tylnego) i połączenie ich ze stymulatorem;
- ⊗ stymulacja przezskórna¹¹, polegająca na umieszczeniu elektrod na skórze nad rejonem, który ma być poddany neuromodulacji; w tym przypadku wyróżnia się przezskórną stymulację nerwu krzyżowego (PSNS, ang. *percutaneous sacral nerve stimulation*) i przezskórną stymulację nerwu piszczelowego tylnego (PPTNS, ang. *percutaneous posterior tibial nerve stimulation*).

⁹ szczegółowy opis rekomendacji dla mirabegronu wydanej przez NICE w 2013 roku znajduje się w rozdziale dotyczącym rekomendacji zagranicznych dotyczących finansowania;

¹⁰ oznacza umieszczenie elektrod na powierzchni skóry;

¹¹ oznacza umieszczenie elektrod igłowych tuż pod powierzchnią skóry;

Zastosowanie przezskórnej stymulacji nerwu krzyżowego (PSNS) należy zaproponować kobietom, które nie odpowiedziały na leczenie zachowawcze¹² (w tym farmakoterapię) oraz nie są zdolne do przeprowadzania czystego cewnikowania przerywanego¹³.

Przezskórną stymulację nerwu krzyżowego (PSNS) należy dodatkowo rozważyć w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zachowawcze (w tym farmakoterapię) oraz toksynę botulinową typu A.

Należy przedyskutować z kobietą konsekwencje zastosowania PSNS:

- ⊗ konieczność przeprowadzenia stymulacji testowej i oszacowanie szans na uzyskanie korzystnego wyniku w teście;
- ⊗ ryzyko niepowodzenia;
- ⊗ konieczność długookresowego zaangażowania;
- ⊗ potrzeba rewizji chirurgicznej;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Kobietom z OAB nie należy proponować transdermalnej stymulacji nerwu krzyżowego oraz transdermalnej stymulacji nerwu piszczelowego tylnego z powodu braku wystarczających dowodów naukowych. Nie należy również zalecać przezskórnej stymulacji nerwu piszczelowego tylnego z wyjątkiem sytuacji, w której: istnieje możliwość przeprowadzenia oceny przez multidyscyplinarny zespół¹⁴, farmakoterapia nie jest wystarczająco skuteczna oraz chora nie wyraża chęci podjęcia leczenia za pomocą toksyny botulinowej lub przezskórnej stymulacji nerwu krzyżowego.

Toksyna botulinowa typu A

Chorej z OAB i stwierdzoną nadreaktywnością wypieracza, u której terapia zachowawcza (w tym farmakoterapia) nie jest skuteczna, po dokonaniu oceny przez multidyscyplinarny zespół należy zaproponować iniekcję toksyny botulinowej typu A do ściany pęcherza.

¹² Obejmuje zmianę stylu życia, terapie behawioralne i fizjoterapię, terapię lekową jak również działania nie będące terapią takie jak zastosowanie produktów do gromadzenia moczu i hamowania wycieku moczu;

¹³ Polega na wprowadzeniu do pęcherza poprzez cewkę moczową jednorazowego cewnika w celu opróżnienia pęcherza z zalegającego moczu;

¹⁴ W skład zespołu powinni wchodzić: specjalista z zakresu uroginekologii, urolog specjalizujący się w urologii u kobiet, pielęgniarka specjalistyczna, fizjoterapeuta, chirurg (w przypadku kobiet ze współistniejącymi zaburzeniami w obrębie jelit), członek zespołu do spraw opieki nad osobami starszymi i/lub terapeuta zajęciowy (w przypadku kobiet z zaburzeniami funkcjonalnymi)

Przed rozpoczęciem leczenia należy przedyskutować z chorą ryzyko i możliwe korzyści związane z terapią toksyną botulinową:

- ⊗ prawdopodobieństwo ustąpienia objawów lub znaczną ich redukcję;
- ⊗ ryzyko konieczności wykonywania czystego przerywanego cewnikowania (ang. *clean intermittent catheterization*) i fakt, że konieczne może być jego wykonywanie po ustąpieniu działania leku podanego w formie iniekcji;
- ⊗ brak dowodów na czas utrzymywania się efektu pomiędzy kolejnymi iniekcjami oraz dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tej metody w długim okresie obserwacji;
- ⊗ ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń dróg moczowych (związanych z cewnikowaniem).

Leczenie toksyną botulinową należy rozpocząć tylko u kobiet, które:

- ⊗ zostały przeszkolone w czystym przerywanym cewnikowaniu i skutecznie je przeprowadzają,
- ⊗ potrafią i chcą przeprowadzać czyste przerywane cewnikowanie w sposób regularny tak długo, jak to będzie niezbędne.

Toksynę botulinową typu A należy stosować w dawce 200 jednostek.

Należy rozważyć stosowanie toksyny botulinowej typu A w dawce 100 jednostek u kobiet, które preferują niższą dawkę leku i związane z tym niższe ryzyko cewnikowania oraz akceptują mniejszą szansę na sukces terapeutyczny.

Jeżeli po pierwszym podaniu toksyny botulinowej nie zaobserwowano efektu należy skonsultować tą sytuację z multidyscyplinarnym zespołem. Natomiast jeśli leczenie jest skuteczne, należy zaproponować ponowną iniekcję po 6 miesiącach lub wcześniej, w przypadku ponownego wystąpienia objawów choroby, już bez konieczności konsultacji z zespołem. Należy poinformować chorą w jaki sposób sama może skontaktować się ze specjalistą w razie nawrotu objawów po wykonaniu iniekcji. Jeśli jest to niezbędne, należy zaproponować powtórzenie terapii.

Kobietom, u którym stwierdzono nadreaktywność wypieracza nie należy proponować stosowania toksyny botulinowej typu B.

Odprowadzenie moczu¹⁵

Takie rozwiązanie powinno być rozważone u kobiet z OAB jedynie w sytuacji, gdy leczenie zachowawcze zakończyło się niepowodzeniem, a zastosowanie toksyny botulinowej typu A, PSNS i powiększenia pęcherza nie są odpowiednie lub nie są akceptowane.

Wytyczne Canadian Urological Association (CUA, Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne) z roku 2012 [27] – w dokumencie przedstawiono informacje o metodach leczenia naglącego nietrzymania moczu (wytyczne dotyczą kobiet oraz mężczyzn), w niniejszym opracowaniu przyjęto że jest to NNM w wyniku OAB¹⁶.

Leczenie behawioralne NNM (w wyniku OAB) 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), unikanie kofeiny i trening pęcherza (A).

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).

Jeśli leczenie zachowawcze nie jest skuteczne należy rozważyć dodanie farmakoterapii. Leki antymuskarynowe są właściwe jako I. i II. linia leczenia naglącego nietrzymania moczu (B).

Oporne NNM definiowane jest w przypadku braku skuteczności 2 terapii lekiem antymuskarynowym. Toksyna botulinowa typu A stosowana poza wskazaniem (na dzień publikacji wytycznych), neuromodulacja i interwencja chirurgiczna są akceptowalnymi opcjami terapeutycznymi dla małego odsetka chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zachowawcze i farmakoterapię opartą na dostępnych zasobach.

¹⁵ odprowadzenie moczu zazwyczaj do izolowanego odcinka jelita krętego, który posłuży do utworzenia urostomii;

¹⁶ poziomy rekomendacji: 1 - dane pochodzące z metaanaliz/y 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;

natura rekomendacji: 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;

Metody dostępne w Kanadzie obejmują oksybutyninę IR, ER lub postać transdermalną, solifenacynę, darifenacynę, trospium i fezoterodynę (1A). 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.

Nowym lekiem, który będzie dostępny w przyszłości jest MIR, który wykazuje lepszą skuteczność niż placebo i porównywalną do tolterodiny. Profil bezpieczeństwa wydaje się być lepszy niż leków antymuskarynowych, jednak niezbędne są analizy w dłuższym okresie czasu.

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.

Neuromodulacja nerwów krzyżowych SNM¹⁷ (ang. *sacral nerve neuromodulation*) (poziom dowodów 1-3, A) jest zaakceptowane w Kanadzie w terapii nawrotowego NNM. Inną opcją terapeutyczną jest przezskórna stymulacja nerwu piszczelowego (PPTNS) (1, B).

W specjalnych okolicznościach w przypadku niepowodzenia wszystkich innych terapii można rozważyć zastosowanie augmentacji pęcherza (powiększenie pęcherza moczowego z użyciem fragmentu jelita) (3, C).

Powyższe wskazówki mają również zastosowanie w przypadku mężczyzn z OAB. Terapia antymuskarynowa może być zastosowana jako terapia pierwszego rzutu w przypadku wystąpienia pierwotnego idiopatycznego OAB. U osób starszych ze względu na zdarzenia niepożądane farmakoterapia powinna być stosowana bardzo uważnie.

Wytyczne American Urology Association (AUA, Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne) z roku 2012 [15], dotyczące leczenia OAB (pochodzenia nieneurologicznego)¹⁸. Nie

¹⁷ cel i rodzaje neuromodulacji opisano w wytycznych NICE 2013;

¹⁸ Natura rekomendacji: 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

wskazano, czy wytyczne dotyczą kobiet czy mężczyzn, jednak główne źródła danych, z których korzystano przy ich tworzeniu dotyczyły kobiet.

I linia leczenia:

Terapia behawioralna (ćwiczenia pęcherza, strategie kontroli pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy, gospodarka płynami) (B).

Terapia behawioralna może być skojarzona z terapią lekami antymuskarynowymi (C).

II linia leczenia:

Leki antymuskarynowe: darifenacyna, fezoterodyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna lub tropsium (brak hierarchii, leki wymieniono w dokumencie w kolejności alfabetycznej, nie wskazano w jakiej kolejności należy je stosować) (B).

Jeśli są dostępne leki o formule IR i ER preferowane powinny być leki o formule ER ze względu na rzadsze występowanie suchości w jamie ustnej (B).

Chorym może być zaproponowana terapia oksybutyniną w postaci systemu transdermalnego (C).

W przypadku braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych w ramach terapii danym lekiem antymuskarynowym, można zmienić jego dawkę lub zastosować inny lek z tej grupy (*Clinical Principle*).

III linia leczenia:

U uważnie wyselekcjonowanych chorych z nawracającym ciężkim OAB (lub u chorych, u których nie można zastosować terapii II linii) wyrażających chęć poddania się operacji można zastosować neuromodulację krzyżową (C).

PTNS może być stosowana u uważnie wyselekcjonowanych chorych (C).

Nie zaakceptowane przez FDA: iniekcje z toksyny botulinowej typu A (C).

Poniżej zamieszczono tabelę podsumowującą wyżej opisane wytyczne zagranicznych organizacji i stowarzyszeń.

Tabela 1.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych leczenia OAB

Wytyczne	Terapie behawioralne i fizjoterapia:	I linia leczenia farmakologicznego	II linia leczenia farmakologicznego	Leczenie OAB opornego na leczenie farmakologiczne
EAU 2014	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trening pęcherza ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe (o formie uwalniania IR lub ER; jeśli leki o formie IR są nieskuteczne należy zaproponować podanie ER lub leków długodziałających): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oksybutynina ⊗ tolterodyna ⊗ propiweryna ⊗ solifenacyna ⊗ fasoterodyna <p>Należy rozważyć stosowanie oksybutyniny w postaci systemu transdermalnego, jeśli doustne leki antymuskarynowe nie są dobrze tolerowane z powodu wysuszenia śluzówki</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mirabegron 	-	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ PTNS – tylko u kobiet ⊗ leczenie operacyjne (jeśli terapia innymi metodami zawodzi)
NICE 2013 (wytyczne dotyczą leczenia kobiet)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trening pęcherza ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oksybutynina IR ⊗ tolterodyna IR ⊗ darifenacyna (preparat podawany 1 raz na dobę) <p>U kobiet, które nie tolerują leków w postaci doustnej zaleca się zastosowanie leków w postaci plastrów transdermalnych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ mirabegron 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ PSNS ⊗ toksyna botulinowa typu A ⊗ odprowadzenie moczu (powinno być rozważone u kobiet z OAB jedynie w sytuacji, gdy leczenie zachowawcze zakończyło się niepowodzeniem, a zastosowanie toksyny botulinowej typu A, PSNS i powiększenia pęcherza nie są odpowiednie lub nie są akceptowane)
CUA 2012	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trening pęcherza ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oksybutynina IR, ER lub transdermalna; ⊗ solifenacyna; ⊗ darifenacyna; ⊗ trospium; 	-	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ neuromodulacja ⊗ toksyna botulinowa typu A ⊗ leczenie operacyjne ⊗ w specjalnych okolicznościach w przypadku niepowodzenia innych terapii można

Wytuczne	Terapie behawioralne i fizjoterapia:	I linia leczenia farmakologicznego	II linia leczenia farmakologicznego	Leczenie OAB opornego na leczenie farmakologiczne
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ fezoterodyna ⊗ mirabegron 		rozważyć zastosowanie augmentacji pęcherza
AUA 2012	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trening pęcherza ⊗ strategie kontroli pęcherza ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe (jeśli są dostępne leki o formule IR i ER preferowane powinny być leki o formule ER ze względu na niższą częstość występowania wysuszenia śluzówki jamy ustnej) ⊗ darifenacyna; ⊗ fezoterodyna; ⊗ oksybutynina; ⊗ solifenacyna; ⊗ trospium <p>Chorym może być zaproponowana terapia oksybutyniną w postaci systemu transdermalnego (C).</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ neuromodulacja krzyżowa ⊗ PTNS (może być stosowana u szczególnie uważnie wyselekcjonowanych pacjentów) ⊗ toksyna botulinowa typu A
SOGC 2012	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trening pęcherza ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy ⊗ ćwiczenia mięśni Kegla ⊗ pesarium ⊗ funkcjonalna stymulacja elektryczna 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe: ⊗ oksybutynina IR, ER lub u transdermalna; ⊗ tolterodyna IR, ER; ⊗ trospium IR, ER; ⊗ solifenacyna; ⊗ darifenacyna 	-	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ neuromodulacja krzyżowa i piszczelowa ⊗ toksyna botulinowa typu A

Źródło: opracowanie własne

3.8.1.2. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia OAB

Zalecenia Zespołu Ekspertów¹⁹ z 2014 roku [46] odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych (nie określono czy dotyczą one kobiet czy mężczyzn w związku z czym przyjęto, że dotyczą obu płci).

Leczenie zachowawcze

Chorzy powinni być poinformowani o możliwości leczenia zachowawczego. Zastosowanie znajdują przede wszystkim: modyfikacja stylu życia, trening pęcherza oraz ćwiczenia mięśni dna miednicy. Leczenie zachowawcze może być stosowane jako uzupełnienie farmakoterapii.

Farmakoterapia

Ze względu na różne mechanizmy działania leków antymuskarynowych i beta-3-adrenomimetycznych oraz mając na uwadze, że chorzy nie odpowiadający na leczenie antycholinergiczne odpowiadają na terapię przy zastosowaniu leków beta-3 adrenomimetycznych leczenie OAB powinno być stopniowane.

Farmakoterapia I linia

Zastosowanie znajdują leki antycholinergiczne w dawkach terapeutycznych i zgodnie z zalecanym sposobem dawkowania. Leki te nie powinny być oferowane chorym, u których są przeciwwskazane tj. z jaskrą z wąskim kątem przesączania, *myastenia gravis*. U chorych tych od razu stosuje się leczenie drugiego rzutu. Tolerancja i skuteczność leków antycholinergicznnych jest różna, w związku z czym konieczna jest ocena działania co najmniej dwóch różnych leków, w tym co najmniej jednego o długim czasie półtrwania. Ocena działań niepożądanych powinna być oceniona po co najmniej 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii danym lekiem w opraciu o wywiad kliniczny oraz dzienniczek mikcji.

Farmakoterapia II linia

Drugą linię leczenia należy rozważyć w sytuacji nieskuteczności (słabej skuteczności) i/lub nietolerancji (słabej tolerancji) leków antycholinergicznnych lub powodowania

¹⁹ Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski, Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski, Prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowski, Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger, Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski, Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wolski

przez nie innych niepożądanych objawów klinicznych. Terapią, stosowaną z wyboru jest lek beta3 adrenomimetyczny – aktualnie jedynym zarejestrowany przedstawiciel to mirabegron.

Kwalifikacja do leczenia mirabegronem powinna być ustalona w oparciu o następujące kryteria:

- ⊗ potwierdzony brak skuteczności (niewystarczająca skuteczność) co najmniej 2 różnych leków antycholinergicznym, w tym przynajmniej jednego leku o długim czasie półtrwania (ocena w oparciu o wywiad i dzienniczek mikcji);
- ⊗ nietolerancja (słaba tolerancja) każdego spośród dwóch stosowanych leków antycholinergicznym (w tym przynajmniej jednego leku o długim czasie półtrwania);
- ⊗ potwierdzone inne ważne względy medyczne/objawy kliniczne (wywiad, inne dane medyczne).

Ocena skuteczności terapii powinna zostać wykonana po co najmniej 4 tygodniach, przy zastosowaniu wywiadu klinicznego i dzienniczka mikcji.

Leczenie inwazyjne

W przypadku wystąpienia potwierdzonego braku skuteczności (niewystarczającej skuteczności) lub nietolerancji zarówno leków antycholinergicznym, jak i beta-3-adrenomimetycznym można rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej. Przed jej podaniem należy wykonać kompleksowe badanie urodynamiczne, badanie endoskopowe (w celu wykluczenia nowotworu pęcherza) oraz uzyskać zgodę na samocewnikowanie.

Zalecane jest podawanie toksyny w znieczuleniu (np.: krótkotrwałym znieczuleniu dożylnym). Po jej podaniu konieczna jest obserwacja chorego przez co najmniej 3 godziny, a następnie ocena kliniczna w czasie 7 dni od iniekcji (kolejne oceny co 4 tygodnie).

Gdy toksyna botulinowa nie jest skuteczna lub jej działania niepożądane nie są akceptowane przez chorego można rozważyć operacyjne leczenie rekonstrukcyjne (ileocystoplastykę).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z roku 2010 [52], oparte na wytycznych EAU z roku 2009 i suplemencie do tych wytycznych z roku 2010²⁰.

Zalecenia ogólne (niezależnie od płci)

W leczeniu nietrzymania moczu stosuje się wiele leków. Chociaż u niektórych chorych stosowane leki mogą być skuteczne, działania niepożądane często prowadzą do ich odstawienia już po krótkim czasie. Najlepszą metodą stosowania leków jest skojarzenie ich z podstawową formą leczenia zachowawczego lub chirurgicznego.

Znaczenie kliniczne skuteczności leków antymuskarynowych w porównaniu z placebo było przedmiotem szerokiej dyskusji. W przeprowadzonych dużych metaanalizach wykazano jednak wyraźnie, że stosowanie tych leków zapewnia istotne korzyści kliniczne. Konieczne są dalsze badania w celu określenia, które leki powinny być używane w terapii pierwszego, drugiego i trzeciego rzutu. Żaden z powszechnie stosowanych leków antymuskarynowych (darifenacyna, fezoterodyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna i trospium) nie jest optymalnym lekiem w leczeniu pierwszego rzutu u wszystkich chorych z OAB. Optymalne leczenie powinno być zindywidualizowane zależnie od chorób współistniejących pacjenta, przyjmowanych przez niego innych leków oraz profilu farmakologicznego poszczególnych leków.

Leki stosowane w terapii OAB/OD (ang. *overactive detrusor*, nadreaktywność wypieracza) wymienione w dokumencie zamieszczono w poniższej tabeli.

²⁰ Poziom wiarygodności danych: 1a - dowody uzyskane z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych; 1b - dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania klinicznego; 2a dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego, kontrolowanego badania klinicznego bez randomizacji; 2b - dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego; 3 - dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne i opisy przypadków; 4 - dowody uzyskane z raportów komisji eksperckich lub z doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów;

Siła zaleceń: A - opierające się na wynikach wysokiej jakości badań klinicznych zgodnych tematycznie z zagadnieniem, w tym na co najmniej jednym badaniu z randomizacją; B - opierające się na wynikach prawidłowo przeprowadzonych badań, ale bez udziału badań z randomizacją; C - opracowane pomimo braku odnoszących się bezpośrednio do zagadnienia badań dobrej jakości

Tabela 1.
Leki stosowane w terapii OAB/OD

Grupa leków		Lek	Poziom rekomendacji
Leki antymuskarynowe		Tolterodyna	1 A
		Trospium	1 A
		Solifenacyna	1 A
		Darifenacyna	1 A
		Propantelina	2 B
		Atropina, hiosciamina	3 C
Leki oddziałujące na kanały błonowe		Antagoniści wapnia	2
		Leki otwierające kanały potasowe	2
Leki o działaniu mieszanym		Oksybutynina	1 A
		Propiwersyna	1 A
		Dicyklomina	3 C
		Flawoksat	2
Leki przeciwdepresyjne		Imipramina	3 C
		Duloksetyna	2 C
Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych		Alfuzosyna	3 C
		Doksazosyna	3 C
		Prazosyna	3 C
		Terazosyna	3 C
		Tamsulosyna	3 C
Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych	beta-2	Terbutalina	3 C
	beta-2	Salbutamol	3 C
	beta-3	YM-178	2 B
Inhibitory PDE-5 ²¹ (w leczeniu LUTS ²¹ /OAB u mężczyzn)		Sildenafil, tadalafil, wardenafil	2 B
Inhibitory COX		Indometacyna	2 C
		Flurbiprofen	2 C
Toksyny		Toksyna botulinowa (zaburzenia neurogenne), wstrzykiwana w ścianę pęcherza	2 A
		Toksyna botulinowa (zaburzenia idiopatyczne), wstrzykiwana w ścianę pęcherza	3 B
		Kapsaicyna (zaburzenia neurogenne), dopęcherzowo	2C

²¹ ang. *phosphodiesterase type 5* - inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Grupa leków	Lek	Poziom rekomendacji
	Resiniferatoksyna (zaburzenia neurogenne), dopęcherzowo	2 C
Inne leki	Baklofen, dokanałowo	3 C
Hormony	Estrogeny	2 C
	Desmopresyna, w przypadku mikcji nocnych; należy zachować ostrożność z powodu ryzyka hiponatremii, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku	1 A

*LUTS - ang. *lower urinary tract symptoms*, objawy ze strony dolnych dróg moczowych
 Źródło: opracowanie własne na podstawie [52]

U kobiet w przypadku OAB z lub bez NNM oraz mężczyzn z NNM, przypuszczalnie z powodu nadreaktywności wypieracza zalecane są przede wszystkim:

- ⊗ zmiana trybu życia;
- ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy (PFMT);
- ⊗ trening pęcherza;
- ⊗ leki antymuskarynowe (u mężczyzn z współistniejącą przeszkodą podpęcherzową dodatkowo alfa-blokery).

Szczegółowe wytyczne dotyczące kobiet

W charakterze terapii pierwszego rzutu skuteczne są zarówno PFMT, jak i trening pęcherza (B). PFMT przynoszą lepszy efekt jako leczenie pierwszego rzutu niż oksybutynina (B). TP jest właściwym leczeniem pierwszego rzutu u kobiet z NNM (A).

W przypadku braku skuteczności zalecane są inne metody pomocnicze, np. stymulacja elektryczna, przyrządy dopochwowe, wkładki wewnątrzcewkowe. Codzienne domowe stosowanie elektrostymulacji, w warunkach domowych, przy użyciu prądu o niskim natężeniu przez 6 miesięcy może przynieść lepszy efekt niż 16 sesji elektrostymulacji w warunkach ambulatoryjnych przy użyciu prądu o maksymalnym natężeniu (C). W leczeniu NNM może być skuteczny albo TP, albo stosowanie leków antymuskarynowych (B). Niektóre chore mogą preferować TP, ponieważ nie powoduje działań niepożądanych związanych z farmakoterapią.

Nagłace nietrzymanie moczu wtórne do idiopatycznej nadreaktywności wypieracza można leczyć metodą neuromodulacji lub augmentacji pęcherza. Neuromodulacja nerwów krzyżowych wydaje się być korzystna u chorych z NNM oraz z parciami nagłącymi (1–3 A). W leczeniu objawowej nadreaktywności wypieracza, odpornej na inne metody leczenia, można stosować ostrzykiwanie toksyną botulinową (siła zalecenia: C).

Wytyczne Zespołu Ekspertów²² z roku 2010 [45] dotyczące leczenia OAB u kobiet.

W leczeniu pęcherza nadreaktywnego u kobiet zalecane są:

⊗ **Modyfikacje stylu życia i fizykoterapia:**

- ⊗ rekomendowana jest zmiana diety (np. zmniejszenie spożycia napojów gazowanych, kofeiny, sztucznych środków słodzących). Nie jest rekomendowane ograniczanie ilości przyjmowanych płynów jeśli dobową ilość płynów nie przekracza 3 000 ml;
- ⊗ trening pęcherza należy zalecać tylko tym pacjentkom, które są skłonne ściśle go przestrzegać przez minimum 6 tygodni;
- ⊗ elektrostymulacja mięśni dna miednicy, techniki *biofeedback* nie są rekomendowane w postępowaniu podstawowym w przypadku pęcherza nadreaktywnego.

⊗ **Farmakoterapia:**

- ⊗ farmakoterapia lekami antymuskarynowymi jest podstawowym sposobem leczenia pęcherza nadreaktywnego i naglącego nietrzymania moczu;
- ⊗ rekomendowane jest stosowanie dawkowania zgodnego z rejestracją leku (darifenacyna 1x7,5-15mg, fezoterodyna 1x4-8mg, oksybutynina 3x5mg, solifenacyna 1x5-10mg, tolterodyna 2x2mg, trospium 2x20mg);
- ⊗ zmniejszenie rekomendowanej dawki powoduje istotne obniżenie skuteczności terapii i nie jest zalecane;
- ⊗ w przypadku nietolerancji rekomendowanej dawki, zalecana jest zmiana preparatu;

²² Prof. dr hab. n. med. **Piotr Radziszewski** (Przewodniczący) Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej WUM, Warszawa; prof. dr hab. n. med. **Włodzimierz Baranowski** Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej WIM, Warszawa; prof. dr hab. n. med. **Ewa Nowak-Markwitz** Klinika Onkologii Ginekologicznej UM, Poznań; prof. dr hab. n. med. **Tomasz Rechberger** II Katedra i Klinika Ginekologii UM, Lublin; prof. dr hab. n. med. **Jacek Suzin** I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Łódź; prof. dr hab. n. med. **Andrzej Witek** Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, SUM, Katowice

- ⊗ rekomendowane jest stosowanie leków nowej generacji, zwłaszcza u osób w starszym wieku i z chorobami towarzyszącymi, z uwagi na ich korzystny profil bezpieczeństwa (darifenacyna, fezoterodyna, solifenacyna);
- ⊗ miejscowa estrogenoterapia może być skuteczna w łagodzeniu objawów OAB, gdy współistnieją one ze zmianami zanikowymi w obrębie układu moczowo-płciowego u kobiet w okresie około i pomenopauzalnym; nie należy jednak stosować estrogenów (w monoterapii) w leczeniu NNM i OAB, ponieważ brak jest dowodów wskazujących na ich bezpośredni wpływ na dolne drogi moczowe; estrogeny należy zawsze kojarzyć z lekami antymuskarynowymi;
- ⊗ skuteczność farmakoterapii należy oceniać po 2-3 miesiącach, jeżeli wcześniej nie pojawiły się nasilone, istotne dla chorej działania niepożądane; farmakoterapia powinna trwać minimum 6 miesięcy; jeżeli po 6 miesiącach, po odstawieniu leku występuje nawrót dolegliwości, należy na nowo włączyć farmakoterapię.
- ⊗ **Leczenie zabiegowe:**
 - ⊗ w przypadku nieskutecznego postępowania podstawowego należy rozważyć skierowanie chorej na leczenie zabiegowe. W leczeniu zabiegowym pęcherza nadreaktywnego rekomendowane jest stosowanie toksyny botulinowej dopęcherzowo oraz SNM. Leczenie to powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych.

Poniżej zamieszczono tabelę podsumowującą wyżej opisane polskie wytyczne postępowania w OAB.

Tabela 2.
Podsumowanie polskich wytycznych leczenia OAB

Wytyczne	Terapie behawioralne i fizjoterapia:	I linia leczenia farmakologicznego	II linia leczenia farmakologicznego	Leczenie OAB opornego na leczenie farmakologiczne
PTU 2010	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trening pęcherza ⊗ ćwiczenia mięśni dna miednicy 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe: ⊗ darifenacyna ⊗ fezoterodyna ⊗ oksybutynina ⊗ solifenacyna ⊗ tolterodyna ⊗ trospium <p>U mężczyzn z współistniejącą przeszkodą podpęcherzową dodatkowo należy stosować alfa-blokery</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ neuromodulacja krzyżowa i piszczelowa ⊗ toksyna botulinowa typu A
Zespół Ekspertów 2010	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trening pęcherza 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe: ⊗ darifenacyna ⊗ fezoterodyna ⊗ oksybutynina ⊗ solifenacyna ⊗ tolterodyna ⊗ trospium <p>Rekomendowane jest stosowanie leków nowej generacji, zwłaszcza u osób w starszym wieku i z chorobami towarzyszącymi, z uwagi na ich korzystny profil bezpieczeństwa (darifenacyna, fezoterodyna, solifenacyna)</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ neuromodulacja krzyżowa i piszczelowa ⊗ toksyna botulinowa typu A

Źródło: opracowanie własne

3.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii stosowanych w leczeniu OAB

W poniższych podrozdziałach przedstawiono najbardziej aktualne zagraniczne oraz polskie rekomendacje dotyczące finansowania terapii stosowanych w leczeniu OAB.

3.8.2.1. Rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania terapii stosowanych w leczeniu OAB

Odnaleziono łącznie 20 dokumentów wydanych przez zagraniczne instytucje, w których opisano rekomendacje odnośnie finansowania leków stosowanych w OAB²³.

Poniżej przedstawiono podsumowania odnalezionych informacji w podziale na poszczególne leki oraz tabelaryczne zestawienie zawartych w nich informacji (Tabela 3).

MIRABEGRON

Zidentyfikowano 2 dokumenty stanowiące rekomendacje dotyczące finansowania mirabegronu w leczeniu objawów OAB:

- ⊗ Rekomendacja NICE z 2013 r. [36];
- ⊗ Rekomendacja SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* - Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2013 r. [60].

Obydwa dokumenty zawierają pozytywne opinie dotyczące finansowania mirabegronu ze środków publicznych w populacji docelowej. **W rekomendacji NICE z 2013 roku populacja została ograniczona do chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane.**

TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu zaburzeń pęcherza u dorosłych chorych na OAB:

- ⊗ Rekomendacja SMC z 2013 r. [59].

²³ Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla tolterodyny

Rekomendacja dla finansowania toksyny botulinowej jest negatywna. Przyczyną wydania negatywnej rekomendacji był brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku dla toksyny botulinowej w analizowanym wskazaniu.

TROSPIUM

Dla finansowania trospium u chorych z objawami OAB odnaleziono łącznie 3 rekomendacje:

- ⊗ Rekomendacja HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*, francuska agencja oceny technologii medycznych) z 2013 r. [31];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2010 r. [58];
- ⊗ Rekomendacja CEDAC (ang. *Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2006 r. [21].

Wszystkie wskazane powyżej dokumenty zawierają pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania trospium u chorych z objawami OAB. W rekomendacji CEDAC z 2006 roku populację ograniczono jednak do chorych, u których wystąpiła nietolerancja leczenia doustną oksybutyniną o standardowym uwalnianiu.

FUMARAN FEZOTERODYNY

Odnaleziono 3 rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania fumaranu fezoterodyny w populacji z objawami OAB:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2012 r. [29];
- ⊗ Rekomendacja CEDAC z 2012 r. [17];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2008 r. [57].

Wszystkie rekomendacje dla fumaranu fezoterodyny są pozytywne, przy czym ta, która została zawarta w dokumencie wydanym przez SMC w 2008 roku jest ograniczona do II linii leczenia chorych z objawami OAB, ponieważ istnieją tańsze leki, które mogą być stosowane w tym wskazaniu w I linii leczenia.

DARIFENACYNA

Zidentyfikowano 2 dokumenty dotyczące darifenacyny:

- ⊗ Rekomendacja CEDAC z 2009 r. [20];
 - ⊗ Rekomendacja SMC z 2007 r. [55].
-

Zarówno CEDAC w 2009 roku, jak i SMC w 2007 roku wydały pozytywne rekomendacje dla finansowania darifenacyny w leczeniu objawów OAB, przy czym w obydwu przypadkach są to rekomendacje ograniczające stosowanie tego leku do II linii leczenia, ze względu na koszt terapii.

PROPIWERYNA

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania propiweryny o zmodyfikowanym uwalnianiu:

- ⊗ Rekomendacja SMC z 2007 r. [56].

W ramach rekomendacji uznano za zasadne stosowanie tego leku w ramach NHS Scotland u chorych na OAB.

SOLIFENACYNA

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla solifenacyny zidentyfikowano 4 rekomendacje:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2009 r. [30];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2005 r. [54];
- ⊗ Rekomendacja PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* - australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2007 r. [43];
- ⊗ Rekomendacja CEDAC z 2009 r. [19].

W 3 dokumentach zawarto pozytywne rekomendacje dla finansowania solifenacyny w leczeniu objawów OAB. W rekomendacji HAS z 2009 roku rekomendowano finansowanie solifenecyny we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym. W rekomendacji SMC 2005 roku wskazano, że istnieją tańsze leki z grupy leków antymuskarynowych, które preferowane są do stosowania w pierwszej linii leczenia. Z kolei w rekomendacji CEDAC z 2009 roku populację ograniczono do chorych, u których odpowiedź na oksybutyninę o standardowym uwalnianiu była niewystarczająca, lub terapia ta nie była tolerowana. Negatywną rekomendację wydał w 2007 roku PBAC. Należy jednak podkreślić, że powodem wydania takiej rekomendacji był brak dopasowania przedłożonej analizy do populacji docelowej.

OKSYBUTYNINA (tabletki, plaster transdermalny i żel)

Opinie na temat finansowania oksybutyniny zawarto w 4 rekomendacjach:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2013 r. [32];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2005 r. [53];
- ⊗ Rekomendacja PBAC z 2009 r. [44];
- ⊗ Rekomendacja CEDAC z 2012 r. [18].

Pozytywne rekomendacje uzyskała oksybutynina w postaci tabletek doustnych (rekomendacja HAS z 2013 roku) oraz w postaci plastra transdermalnego (rekomendacje SMC z 2005 roku i PBAC z 2009 roku). Rekomendacja SMC z 2005 roku dla oksybutyniny w postaci plastra transdermalnego jest ograniczona do subpopulacji chorych, którzy osiągnęli korzyść z leczenia doustną oksybutyniną jednak wystąpiły nieakceptowane antymuskarynowe działania niepożądane, ponadto wskazano, że powinna być ona stosowana łącznie z ćwiczeniami mięśni dna miednicy i pęcherza. Z kolei w rekomendacji PBAC z 2009 roku populacja, została ograniczona do chorych nie tolerujących leczenia oksybutyniną lub mających problemy z przyjmowaniem leków doustnie. Ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych wydano negatywną rekomendację (CEDAC 2012) dla oksybutyniny w żelu.

Zestawienie informacji zawartych w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Rekomendacje finansowe dla leków stosowanych w leczeniu OAB

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2013 [36]	Mirabegron	Pozytywna	Rekomendacja: mirabegron jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna stosowana do leczenia objawów OAB wyłącznie u tych chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane. Wyłączeni wskutek niniejszej rekomendacji chorzy, którzy stosują aktualnie mirabegron powinni kontynuować leczenie do czasu kiedy lekarz uzna, że kontynuowanie terapii nie jest już odpowiednie.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2013 [60]		Pozytywna	Rekomendacja: mirabegron jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland. Mirabegron był oceniany w leczeniu objawów naglącego i/lub częstego oddawania moczu, które mogą wystąpić u dorosłych chorych w przebiegu OAB. Stosowanie mirabegronu było związane z niewielkimi korzyściami z leczenia w porównaniu z placebo w redukowaniu objawów OAB (w tym częstości mikcji i nietrzymania moczu).
SMC 2013 [59]	Toksyna botulinowa	Negatywna	Rekomendacja: nie jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS Scotland. Powód: toksyna botulinowa oceniona została we wskazaniu leczenie zaburzeń pęcherza u dorosłych chorych na OAB, u których wystąpiły objawy w postaci nietrzymania moczu, naglącego parcia na mocz oraz zwiększonej częstości oddawania moczu i którzy nie byli właściwie leczeni lekami antymuskarynowymi. Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku dla toksyny botulinowej w analizowanym wskazaniu. Złożenie takiego wniosku jest planowane na marzec 2014 roku.
HAS 2013 [31]		Pozytywna	Rekomendacja: Komisja Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dla utrzymania tropsium na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz wyznaczyła poziom refundacji dla tego leku na 30%. Stanowisko i rekomendację wypracowano na podstawie przeglądu aktualnych doniesień naukowych dotyczących stosowania 4 leków antymuskarynowych (w tym tropsium) stosowanych w leczeniu OAB. Wykazano, że leki te nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności a ich profile bezpieczeństwa są podobne (zdarzenia niepożądane mają charakter atropinopodobnych). Wskaźnik skuteczności klinicznej w stosunku do bezpieczeństwa, podobnie jak dla innych leków antymuskarynowych (solifenacyna, fumaran fezoterodiny, oksybutynina) określono jako średni.
SMC 2010 [58]	Tropsium	Pozytywna	Rekomendacja: rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland w objawowym leczeniu NNM i/lub podwyższonej częstości oddawania moczu i naglącej potrzebie oddawania moczu mogących wystąpić u chorych z OAB (np. idiopatyczna lub neurologiczna nadreaktywność wypieracza). U chorych, u których tropsium w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (IR) jest odpowiednim lekiem, preparat w postaci tabletek doustnych stanowi tańszą alternatywę.
CEDAC 2006 [21]		Pozytywna	Rekomendacja: lek zalecany do stosowania u chorych na OAB i z objawami NNM lub mieszanego nietrzymania moczu, podwyższoną częstością oddawania moczu, nagłą potrzebą oddawania moczu przy nietolerancji leczenia doustną oksybutyniną o standardowym uwalnianiu. Na podstawie odnalezionych doniesień stwierdzono, że tropsium jest lekiem skuteczniejszym od placebo oraz charakteryzuje się skutecznością porównywalną z oksybutyniną. Profil bezpieczeństwa określono jako typowy dla innych leków antymuskarynowych.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2012 [29]	Fumaran fezoterodyny (o przedłużonym uwalnianiu)	Pozytywna	Rekomendacja: Komisja Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dla włączenia fumaranu fezoterodyny na listę leków refundowanych ze środków publicznych oraz listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych instytucjach publicznych we wskazaniu i dawkach określonych w ramach pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. Wyznaczono ponadto poziom refundacji dla tego leku na 30%. Lek jest wskazany do leczenia objawowego. Jego skuteczność, zgodnie z danymi pochodzącymi z literatury jest zbliżona do innych leków antymuskarynowych stosowanych w tym wskazaniu (solifenacyna, trospium, oksybutynina). W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa, przeprowadzone porównania pośrednie nie pozwalają wnioskować o przewadze jednego z analizowanych leków nad pozostałymi. Wskaźnik skuteczności klinicznej w stosunku do bezpieczeństwa, podobnie jak dla innych leków antymuskarynowych określono jako średni.
CEDAC 2012 [17]		Pozytywna*	Rekomendacja: Komitet rekomenduje finansowanie fumaranu fezoterodyny u chorych na OAB i objawami NNM, podwyższoną częstością oddawania moczu, nagłą potrzebą oddawania moczu lub kombinacją tych objawów w podobny sposób w jaki finansowana jest tolterodyna o przedłużonym uwalnianiu. Na podstawie 3 badań randomizowanych wykazano zbliżoną skuteczność dla porównania fumaranu fezoterodyny względem tolterodyny. Ponadto dzienny koszt terapii fumaranem fezoterodyny jest niższy niż dzienny koszt związany z przyjmowaniem tolterodyny.
SMC 2008 [57]		Pozytywna	Rekomendacja: rekomenduje się stosowanie leku w ramach NHS Scotland w II linii leczenia w terapii objawów, które mogą wystąpić u chorych na OAB (nietrzymanie moczu, nagła parcie na mocz, zwiększona częstość oddawania moczu). Powód: istnieją tańsze leki, które mogą być stosowane w tym wskazaniu w I linii leczenia.
CEDAC 2009 [20]	Darifenacyna (o przedłużonym uwalnianiu)	Pozytywna	Rekomendacja: zaleca się finansowanie leku u chorych na OAB przy niewystarczającej skuteczności lub nietolerancji leczenia doustną oksybutyniną o standardowym uwalnianiu, w sposób podobny do sposobu finansowania tolterodyny. Powód: koszt leczenia darifenacyną jest niższy niż koszty leczenia związane z przyjmowaniem tolterodyny, natomiast wyższy niż leczenie oksybutyniną.
SMC 2007 [55]		Pozytywna	Rekomendacja: rekomenduje się stosowanie leku w ramach NHS Scotland w II linii leczenia w terapii objawów, które mogą wystąpić u chorych na OAB. Powód: istnieją tańsze leki, które mogą być stosowane w tym wskazaniu w I linii leczenia.
SMC 2007 [56]	Propiweryna (30 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Pozytywna	Rekomendacja: lek zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland u chorych na OAB. Dla chorych, u których propiweryna jest odpowiednim lekiem dozwolony schemat dawkowania raz na dobę bez zwiększenia kosztu takiego leczenia (w przypadku leku o standardowym uwalnianiu było to 2 razy na dobę).

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2009 [30]	Solifenacyna	Pozytywna	Rekomendacja: Komisja Przejrzystości rekomenduje włączenie solifenacyny na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków zaakceptowanych do stosowania w szpitalach i innych instytucjach publicznych we wskazaniu i dawkach określonych w ramach pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. Wyznaczono ponadto poziom refundacji dla tego leku na 35%. Wskaźnik skuteczności leczenia w stosunku do bezpieczeństwa określony został jako średni.
SMC 2005 [54]		Pozytywna	Rekomendacja: lek rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland u chorych z objawowym NNM i/lub podwyższoną częstością oddawania moczu i nagłą potrzebą oddawania moczu mogących wystąpić u chorych na OAB. Wskazano ponadto, że istnieją tańsze leki z grupy leków antymuskarynowych, które preferowane są do stosowania w pierwszej linii leczenia.
PBAC 2007 [43]		Negatywna	Rekomendacja: nie zaleca się finansowania leku u chorych z objawowym OAB, po niepowodzeniu leczenia oksybutyniną lub w przypadku nietolerancji tej terapii. Powód: brak pewnych korzyści klinicznych oraz niepewność co do efektywności kosztowej we wskazanej populacji. Przedłożone przez podmiot odpowiedzialny analizy nie były dostosowane do populacji docelowej.
CEDAC 2009 [19]		Pozytywna	Rekomendacja: zaleca się finansowanie solifenacyny u dorosłych chorych na OAB i objawami NNM, podwyższoną częstością oddawania moczu, nagłą potrzebą oddawania moczu przy niewystarczającej skuteczności lub nietolerancji leczenia doustną oksybutyniną o standardowym uwalnianiu, w sposób analogiczny do finansowania tolterodyny.
HAS 2013 [32]	Oksybutynina (tabletki)	Pozytywna	Rekomendacja: Komisja Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dla utrzymania oksybutyniny na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz wyznaczyła poziom refundacji dla tego leku na 30%. Stanowisko i rekomendację wypracowano na podstawie przeglądu aktualnych doniesień naukowych dotyczących stosowania 4 leków antymuskarynowych (w tym oksybutyniny) stosowanych w leczeniu OAB. Wykazano, że leki te nie różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności a ich profile bezpieczeństwa są podobne (zdarzenia niepożądane mają charakter atropinopodobnych). Stosunek uzyskiwanych przez chorych korzyści zdrowotnych do bezpieczeństwa określono jako średni.
SMC 2005 [53]	Oksybutynina (plaster transdermalny)	Pozytywna	Rekomendacja: lek rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland w objawowym leczeniu NNM i/lub podwyższonej częstości oddawania moczu i nagłej potrzeby oddawania moczu u chorych, którzy osiągnęli korzyści z doustnej terapii oksybutyniną, ale występowały nieakceptowalne antymuskarynowe działania niepożądane. Farmakoterapia powinna być stosowana łącznie z ćwiczeniami mięśni dna miednicy oraz pęcherza. Wskazano, że koszt leczenia jest niższy od tolterodyny w postaci tabletek doustnych, natomiast wyższy w porównaniu do oksybutyniny w postaci doustnej.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2009 [44]		Pozytywna	Rekomendacja: lek w postaci plastrów transdermalnych zalecany do finansowania ze środków publicznych w ramach PBS u chorych z nadreaktywnością wypieracza, przy nietolerancji leczenia doustną oksybutyniną lub w przypadku problemów z przyjmowaniem leków doustnie. Rekomendację wydano na podstawie akceptowalnego wskaźnika kosztów efektywności względem placebo.
CEDAC 2012 [18]	Oksybutynina (żel)	Negatywna	Rekomendacja: brak pozytywnej rekomendacji dla umieszczenia oksybutyniny w postaci żelu na liście leków objętych refundacją u chorych na OAB i objawami NNM, podwyższoną częstością oddawania moczu, nagłą potrzebą oddawania moczu Powód: brak wystarczających dowodów naukowych

*wszystkie leki które uzyskały pozytywną rekomendację CEDAC są finansowane w taki sam sposób jak tolterodyna, jednak nie odnaleziono rekomendacji dla tego leku.

Źródło: opracowanie własne

3.8.2.2. Rekomendacje polskie dotyczące finansowania terapii stosowanych w leczeniu OAB

Odnaleziono 3 dokumenty przedstawiające rekomendacje Rady Konsultacyjnej AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce):

- ⊗ *Stanowisko nr 29/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie finansowania wodorowinianu tolterodiny (Uroflow®) w leczeniu objawowym nadreaktywnego pęcherza moczowego [61];*
- ⊗ *Stanowisko nr 49/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania solifenacyny (Vesicare®) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego [62];*
- ⊗ *Uchwała nr 25/07/008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych darifenacyny (Emselex®) w leczeniu zespołu nadreaktywnego pęcherza [63].*

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych wodorowinianu tolterodiny (Uroflow®) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB), w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem utworzenia wspólnej grupy terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tym wskazaniu (G04BD grupa farmakoterapeutyczna: leki działające rozkurczowo na drogi moczowe), z odpłatnością 50%.

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bursztynianu solifenacyny (Vesicare®) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB), w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem utworzenia wspólnej grupy

terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tym wskazaniu, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.

Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych w dniu 30 maja 2008 r. wydała uchwałę, w której rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych darifenacyny (Emselex®) w ramach wykazu leków refundowanych. Jako uzasadnienie takiej decyzji wskazano na fakt, iż darifenacyna wykazuje podobną skuteczność jak stosowana w leczeniu OAB oksybutynina, dla której miesięczny koszt leczenia jest niższy. Po wprowadzeniu darifenacyny na listę leków refundowanych z 50% odpłatnością i przy utrzymaniu obecnej ceny była by ona droższa niż leki alternatywne zarówno dla pacjenta jak i dla płatnika.

3.8.3. Podsumowanie wytycznych i rekomendacji

Zarówno w polskich, jak i międzynarodowych wytycznych jako pierwszą linię terapii OAB wskazano modyfikację stylu życia i terapie behawioralne (np. trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy, ustalenie harmonogramu mikcji, gospodarka płynami).

W dalszym postępowaniu terapeutycznym wskazywana jest farmakoterapia, ze szczególnym uwzględnieniem leków antymuskarynowych: darifenacyny, fezoterodyny, oksybutyniny, solifenacyny, tolterodyny i trospium. W jednym dokumencie zaznaczone jest, że optymalne leczenie powinno być zindywidualizowane zależnie od chorób współistniejących chorego, przyjmowanych przez niego innych leków oraz profilu farmakologicznego poszczególnych leków. W pozostałych wytycznych żaden lek antymuskarynowy nie jest wskazany jako nadrzędny. **W polskich zaleceniach z 2014 roku wskazano ponadto, że w pierwszej linii leczenia farmakologicznego powinny być zastosowane leki anycholinergiczne, natomiast w drugiej linii, w szczególności w przypadku ich nieskuteczności lub nietolerancji należy zastosować mirabegron.**

Dodatkowo w wytycznych leczenia OAB wymieniane są terapie takie jak: neuromodulacja nerwu krzyżowego i nerwu piszczelowego tylnego, augmentacja pęcherza, iniekcje z toksyny botulinowej typu A, jednak są one przeznaczone wyłącznie dla tych chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zachowawcze i farmakoterapię.

W rekomendacjach dotyczących finansowania leków stosowanych w OAB, co najmniej jednej z czterech organizacji zagranicznych (HAS, SMC, PBAC, CEDAC) rekomendowane są: trospium, propiweryna, solifenacyna, fezoterodyna, darifenacyna oraz oksybutynina w postaci tabletek i plastra transdermalnego. Rekomendacje poszczególnych organizacji nie dla wszystkich leków są spójne.

Dla mirabegronu wydano dwie pozytywne rekomendacje (NICE i SMC z 2013 roku) dotyczące jego finansowania w populacji docelowej, przy czym w rekomendacji NICE została ona ograniczona do leczenia objawów OAB wyłącznie u tych chorych, u których stosowanie leków antymuskarynowych jest przeciwwskazane, nie jest ono skuteczne lub na skutek ich stosowania wystąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane.

Zidentyfikowano, również dwa stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM z 2009 roku, w których w leczeniu objawowym nadreaktywnego pęcherza moczowego rekomendowane jest finansowanie tolterodyny i solifenacyny.

Podsumowując, mirabegron jest lekiem zalecanym zarówno w polskich zaleceniach klinicznych, jak i w zagranicznych rekomendacjach dotyczących finansowania leczenia objawów OAB w populacji docelowej.

4. Interwencja – mirabegron

Produkt leczniczy Betmiga[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 20 grudnia 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Produkt Betmiga[®] dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawce 25 i 50 mg [22].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) mirabegron należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki urologiczne; inne leki urologiczne (ze spazmolitykami); spazmolityki; kod ATC: G04BD12 [22].

4.1. Działanie leku

Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów β_3 -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. Wyniki z badań na modelach zwierzęcych wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów β_3 -adrenergicznych w pęcherzu moczowym [22].

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 β -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 β 3-adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów β 3-adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. **Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszył częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego [22].**

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Mirabegron jest zarejestrowany w leczeniu objawowego naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciem, które mogą wystąpić u dorosłych chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego (OAB) [22].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zalecana dawka mirabegronu to 50 mg, raz na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków [22].

5. Charakterystyka leków antymuskarynowych

Aktualnie w Polsce spośród leków antymuskarynowych finansowane ze środków publicznych są solifenacyna i tolterodyna. Opis przedstawiony w ramach niniejszego podrozdziału został opracowany na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vesicare[®] oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Titlodine[®] [23, 24].

Produkt leczniczy Vesicare[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 29 marca 2005 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Sp. z o.o. Produkt Vesicare[®] dostępny jest w postaci tabletek powlekanych, w dawce 5 i 10 mg.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) solifenacyna należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki urologiczne; inne leki urologiczne (ze spazmolitykami); spazmolityki; kod ATC: G04BD08.

Solifenacyna jest kompetencyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, spośród których największą rolę odgrywa podtyp M₃. Wyniki badań farmakologicznych wskazują, że solifenacyna jest kompetencyjnym inhibitorem podtypu M₃ receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.

Wskazaniem do stosowania solifenacyny jest leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i/lub częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u chorych z OAB.

Zalecana dawka solifenacyny wynosi 5 mg, raz na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg, raz na dobę.

Produkt leczniczy Titlodine[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 24 grudnia 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pharmathen S.A. Lek Titlodine[®] jest dostępny w postaci kapsułek twardych o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach 2 i 4 mg.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tolterodyna należy do grupy farmakoterapeutycznej: spazmolityczne leki urologiczne; kod ATC: G04B D07. Tolterodyna jest kompetencyjnym, swoistym antagonistą receptorów muskarynowych, wykazującym bardziej selektywny wpływ in vivo na pęcherz moczowy niż na gruczoły ślinowe.

Wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Titlodine[®] jest leczenie objawowe nietrzymania moczu z nagłym parciem i (lub) zwiększonej częstotliwości oddawania moczu oraz nagłych parć mogących wystąpić u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

6. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie określono na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych dotyczących leczenia oraz rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.

W dokumentach tych wskazano, że terapię u chorych z objawami OAB rozpoczyna się od wprowadzenia zmian w stylu życia oraz zastosowania terapii behawioralnych (m.in. treningu pęcherza moczowego czy ćwiczeń mięśni dna miednicy).

Terapie lekowe wprowadzane są na dalszym etapie postępowania terapeutycznego i należą do nich przede wszystkim leki antymuskarynowe, do których zalicza się szczególnie leki takie jak: trospium, propiweryna, solifenacyna, fezoterodyna, darifenacyna oraz oksybutynina. Farmakoterapia powinna trwać co najmniej 6 miesięcy. Aktualnie w Polsce spośród tych leków w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [40] znajdują się jedynie solifenacyna oraz tolterodyna. Skrócona charakterystyka leków antymuskarynowych została przedstawiona w rozdziale 5, natomiast sposób ich finansowania – w rozdziale 7.2.

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. Ponadto istotnym jest fakt, że 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.

Wytyczne kliniczne oraz rekomendacje dotyczące finansowania zawierają również informację o terapii inwazyjnej (m.in. toksyna botulinowa typu A czy neurostymulacja), 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.

Podsumowując, aktualnie w praktyce klinicznej nie istnieje aktywny komparator dla mirabegronu w analizowanej populacji docelowej.

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.

Powyższy wybór komparatora jest zgodny z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [12] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [13].

7. Analiza systemu refundacji

7.1. Sposób finansowania mirabegronu

Mirabegron nie znajduje się aktualnie w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [40].

Wnioskowanym sposobem finansowania mirabegronu jest umieszczenie tego leku w *Wykazie leków refundowanych*, jako farmakoterapii II linii leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych, po uprzednim udokumentowanym leczeniu przynajmniej dwoma różnymi lekami antymuskarynowymi, z których co najmniej jeden był lekiem o długim czasie półtrwania.

7.2. Sposób finansowania leków antymuskarynowych

Sposród leków antymuskarynowych aktualnie w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [40], znajdują się solifenacyna oraz tolterodyna.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane na temat sposobu ich finansowania.

Tabela 4.
Ceny refundowanych preparatów solifenacyny oraz tolterodyny

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Solifenacyna	Vesicare 10 mg, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	75.2. Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	111,63	117,21	79,74	30%
	Vesicare 5 mg, tabl. powł., 5 mg			111,63	117,21	39,87	
Tolterodyna	Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.		28,08	29,48	36,53	
	Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 kaps.		12,96	13,61	18,14	
	Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 kaps.		27	28,35	35,4	
	Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 kaps.		13,07	13,72	18,25	
	Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 kaps.		27	28,35	35,4	
	Urimper, kaps. przedł. uwalnianiu, twarde, 2 mg	60 szt.		30,95	32,5	39,87	
	Urimper, kaps. przedł. uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.		30,95	32,5	39,87	
	Urimper, kaps. przedł. uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.		61,91	65,01	76,01	
	Uroflow 1, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	15,25	16,01	9,3		
Uroflow 2, tabl. powł., 2 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	16,05	16,85	18,61			

Źródło: opracowanie własne na podstawie [40]

8. Przegląd systematyczny

8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznych oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa mirabegronu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 8.3.2 i 8.4.2.

8.3. I etap przeglądu

8.3.1. Strategia wyszukiwania

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 22.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 22.4.

Zastosowano czułą strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (mirabegron). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz przeprowadzono przegląd zasobów internetowych.

Nie zastosowano ograniczeń do komparatora, punktów końcowych ani metodyki badań, co umożliwiło wykorzystanie tej samej strategii w I, jak i w II etapie przeglądu systematycznego.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia wysokiej czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²⁴ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem*

²⁴ przeglądy spełniające kryteria Cook [2]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

MZ w sprawie minimalnych wymagań [12]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego;
- ⊕ **interwencja:** mirabegron w dawce 50 mg/dobę w postaci tabletek doustnych;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 329 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Na tym etapie wyszukiwania uwzględniano z bazy The Cochrane Library tylko zakładki zawierające opracowania wtórne.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 1 publikację.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Caremél 2014* [68], *Cui 2014* [71], *Leone 2014* [77], *Maman 2014* [76], *Rossanese 2014* [85], *Sacco 2014* [86], *Bridgeman 2013* [66], *Sanford 2013* [87]), spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 8.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji

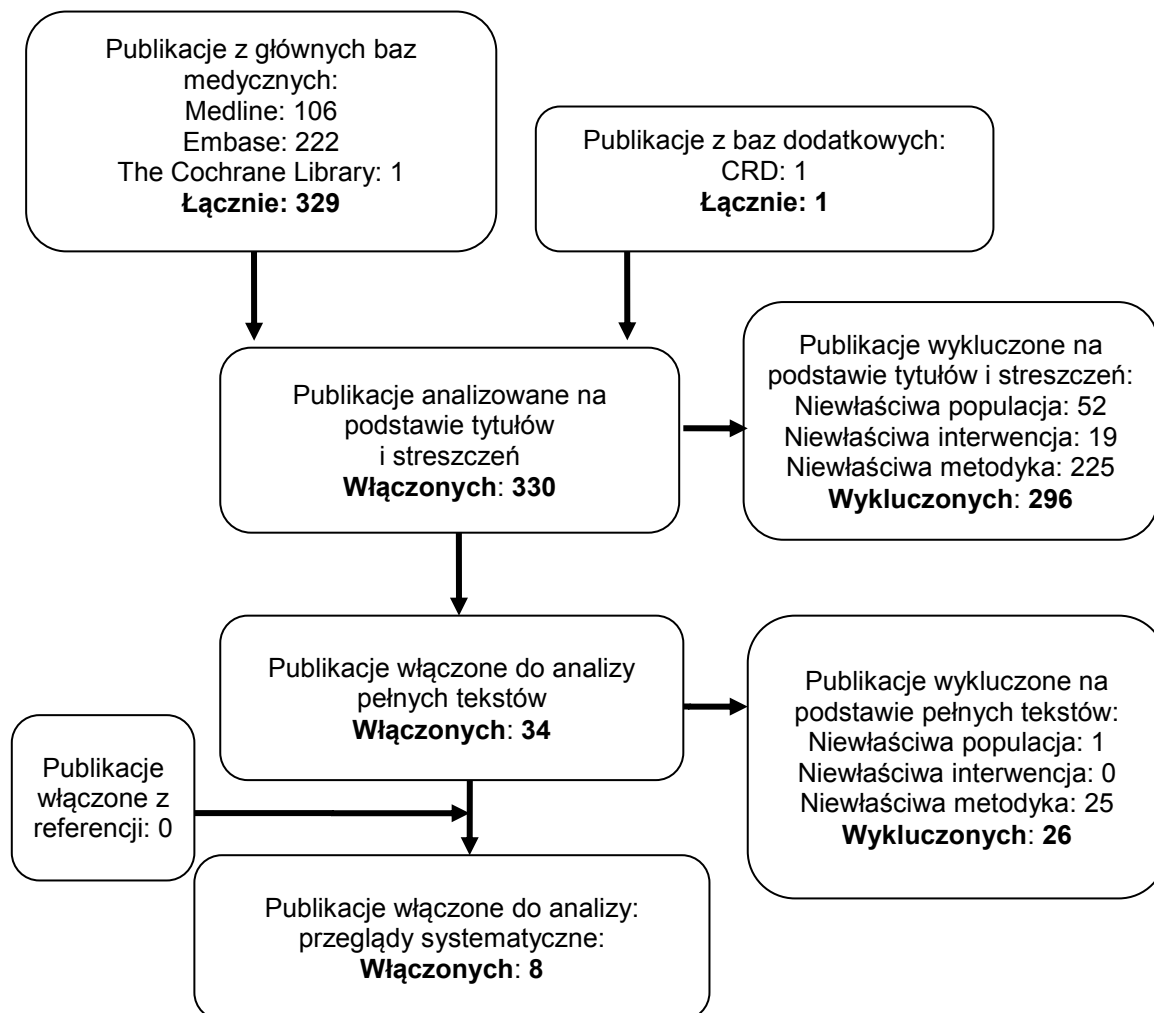
zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż większość z analizowanych przeglądów objęła zakresem czasowym wyszukiwania badania opublikowane nie później niż w drugiej połowie 2013 roku. Ponadto, w przeglądach zidentyfikowano kilka ograniczeń tj.: brano pod uwagę badania dla porównań mirabegronu względem komparatora innego niż placebo (leki antymuskarynowe) lub mirabegronu w dawce innej niż 50 mg. Ponadto przeglądy te dotyczyły zastosowania mirabegronu zarówno u chorych w I, jak i II linii leczenia, w związku z czym wnioskowanie w nich przedstawione nie odpowiada w pełni populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania.

Ponadto pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cook przeglądy te odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 22.6.

²⁵ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [10]

8.4. II etap przeglądu

8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla mirabegronu w leczeniu objawów OAB, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 22.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 22.4.

8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi²⁶;
- ⊕ **interwencja:** mirabegron w dawce 50 mg/dobę w postaci tabletek doustnych;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ placebo (brak leczenia);
 - ⊕ w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator (placebo) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie ew. można wykonać porównanie pośrednie;
 - ⊕ brak, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy²⁷.
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramiennie (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji²⁸), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim²⁹.

Włączone zostaną dodatkowo inne publikacje (także opracowania wtórne) zawierające dodatkowe dane do włączonych do analizy badań pierwotnych.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu;

²⁶ do analizy bezpieczeństwa włączano badania niezależnie od linii leczenia (założono, że linia leczenia nie będzie miała znaczącego wpływu na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych);

²⁷ w przypadku badań dotyczących długiego okresu obserwacji włączano pojedyncze ramiona (MIR w dawce 50 mg);

²⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora;

²⁹ włączano jedynie publikacje pełnotekstowe a dane nieopublikowane oraz dodatkowe dane uwzględniano jedynie dla tych badań, które zostały włączone do analizy;

- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** inne niż wyżej wymienione (w przypadku badań do porównania pośredniego i badań jednoramiennych kryterium to nie będzie uwzględniane);
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy³⁰;
- ⊕ **metodyka:** opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytocznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania mirabegronu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊙ dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego, uprzednio leczeni lekami antymuskarynowymi;
 - ⊙ w przypadku braku badań w ww. populacji włączane będą badania przeprowadzone z udziałem chorych z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego bez względu na zastosowaną linię leczenia;
- ⊕ **interwencja:**
 - ⊙ mirabegron w dawce 50 mg/dobę w postaci tabletek doustnych;

³⁰ 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

- ⊗ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej;

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊗ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 365 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Na tym etapie wyszukiwania uwzględniano z The Cochrane Library tylko zakładki zawierające badania pierwotne.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 19 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 6 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz przeglądzie referencji ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji, z czego:

- ⊗ 8 publikacji dotyczyło 7 badań randomizowanych porównujących mirabegron z placebo: badanie *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a* [79]), badanie *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013* [74]), badanie *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b* [69]), badanie *Nitti 2013b* [81], badanie *SCORPIO* (publikacje *Khullar 2013a* [75] i *Khullar*

2013b [76]), badanie SYMPHONY³¹ (publikacja Abrams 2014 [66]) oraz badanie Yamaguchi 2014 [88];

- ⊗ 1 publikacja dotyczyła badania randomizowanego, w którym u chorych stosowano mirabegron w różnych dawkach lub tolterodynę³², z którego wykorzystano jedynie wyniki dla MIR: badanie TAURUS (publikacja Chapple 2013a [70]);
- ⊗ 1 publikacja dotyczyła badania eksperymentalnego nierandomizowanego: Otsuki 2013 [84], z którego wykorzystano dane dla jednego z trzech ramion, tj. chorych poddanych wcześniej terapii lekami antymuskarynowymi, obecnie leczonych MIR.

Ponadto do analizy włączono również:

- ⊗ 2 publikacje zawierające dodatkowe wyniki dla badań ARIES, CAPRICORN, SCORPIO i Yamaguchi 2014: Raport STA 2013 [72] oraz Nitti 2013c [80];
- ⊗ 1 publikację zawierającą dodatkowe wyniki dla badań ARIES, CAPRICORN, SCORPIO oraz dla badania TAURUS: Nitti 2014 [82];
- ⊗ publikację Wagg 2014 [89], w której przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat pochodzące z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO łącznie, a także z badania TAURUS.

Publikacje te zostały włączone wtórnie względem wymienionych badań pierwotnych w celu uzupełnienia analizy o dane, których nie przedstawiono w badaniach pierwotnych (w pierwszej kolejności przeprowadzono analizę danych z badań pierwotnych wskazanych powyżej, a następnie uzupełniono je o dodatkowe dane zawarte w publikacjach włączonych wtórnie.

Raport STA został opracowany przez NICE na podstawie dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny. Został on włączony do niniejszej analizy ze względu na fakt, iż zawierał skumulowane wyniki dla 3 spośród włączonych do analizy badań pierwotnych tj. ARIES, CAPRICORN i SCORPIO, których to wyników nie zaprezentowano w żadnym z tych badań oddzielnie. Autorzy Raportu STA wskazują na ograniczenie polegające na tym, że dla części punktów końcowych przedstawiono jedynie wynik metaanalizy 3 wskazanych powyżej

³¹ badanie randomizowane, w którym u chorych stosowano opcjonalnie: solifenacynę w różnych dawkach, mirabegron w różnych dawkach, MIR i SOL w leczeniu skojarzonym lub placebo, wykorzystano jedynie dane dla mirabegronu w dawce 50 mg oraz dla placebo, ponieważ tylko ich ocena była celem niniejszej analizy;

³² badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami;

badania, podczas gdy w ich opinii należałoby przeprowadzić metaanalizę z uwzględnieniem pozostałych odnalezionych przez nich badań. Argumentem za włączeniem tej publikacji była przede wszystkim dostępność danych dotyczących oceny skuteczności mirabegronu w podgrupie chorych leczonych w II linii a dodatkowo również dla części punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa.

Publikacje *Nitti 2013c*, *Nitti 2014* oraz *Wagg 2014* to opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi, zawierające (podobnie jak *Raport STA*) skumulowane wyniki badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO*. Do niniejszej analizy zostały włączone ze względu na dostępność wyników dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, których nie przedstawiono w żadnym z tych badań oddzielnie. Dodatkowo, publikacja *Wagg 2014* zawiera wyniki w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat. Należy podkreślić, że ze względu na metodykę przeprowadzania metaanaliz oraz sposób prezentacji wyników zawarte w tych publikacjach dane nie mogły zostać wykorzystane do przeprowadzenia metaanaliz z włączeniem pozostałych badań pierwotnych włączonych do niniejszej metaanalizy. Publikacje *Nitti 2014* oraz *Wagg 2014* zawierają poza wynikami 3 wyżej wskazanych badań także dodatkowe wyniki dotyczące badania *TAURUS*.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, w tym 1 dokument wydany przez FDA (*FDA 2012* [73]) oraz *Charakterystykę Produktu Leczniczego Betmiga®* [22].

Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych, w których odnaleziono publikacje opisujące badania kliniczne zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane. Zidentyfikowano 9 badań, spośród których 3 to badania zakończone i nieopublikowane, 5 znajduje się aktualnie w fazie rekrutacji chorych, a 1 w fazie przed rekrutacją uczestników.

Dodatkowo włączono dane od Zamawiającego, tj. okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka produktu *Betmiga®* (PSUR/PBRER,

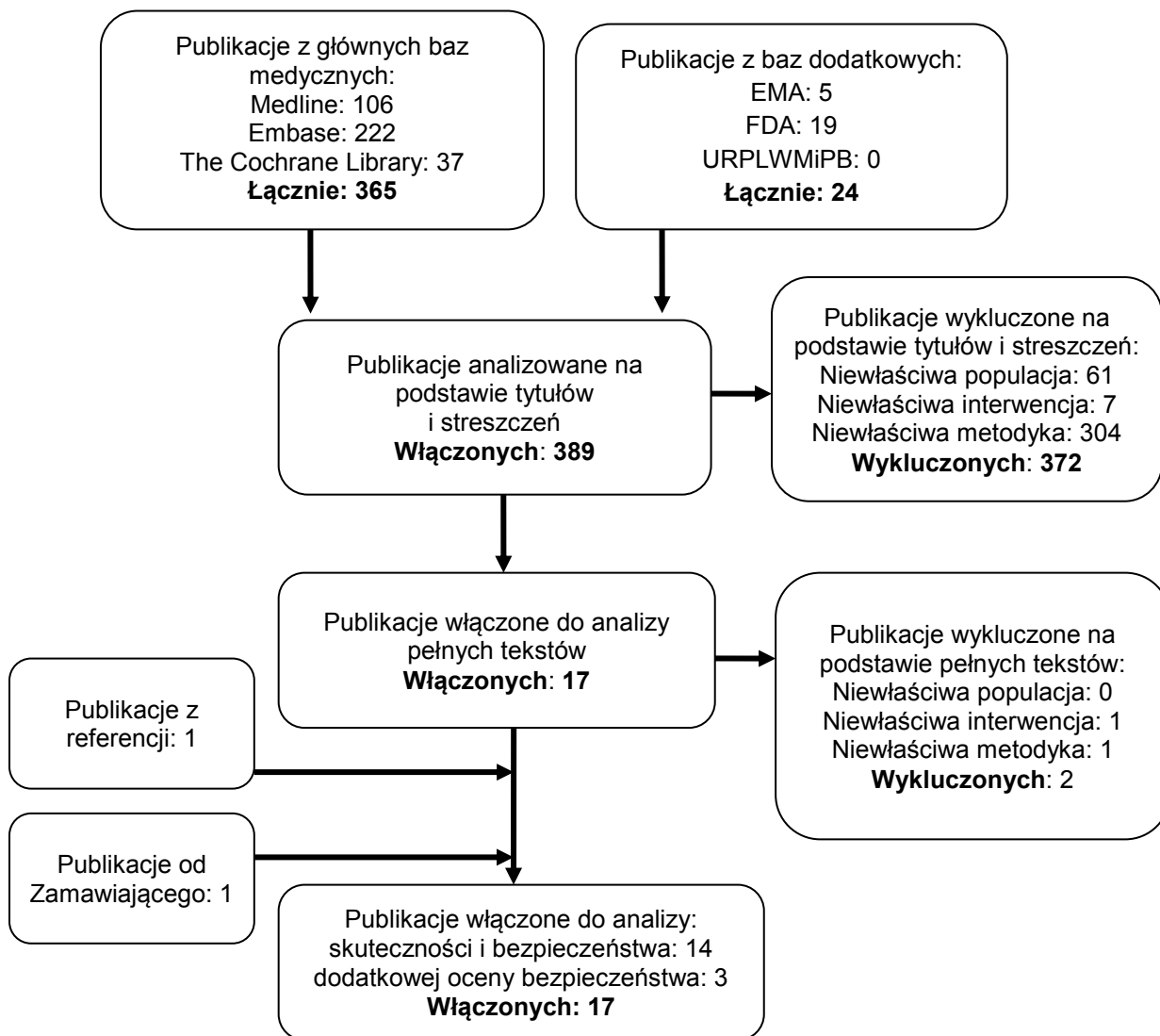
ang. *Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit - Risk Evaluation Report*)³³ [83]. Dane te zostaną dołączone do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 22.6.

³³ dane w raporcie aktualnie gromadzone i przedstawiane są w odmienny sposób niż w raportach PSUR. Dokument poddany analizie jest 4 raportem dotyczącym oceny mirabegron, z czego 2 pierwsze stanowią PSUR, natomiast 2 kolejne mają formę raportu PBRER;

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [10]

8.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [2]. W załączniku 22.7 przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [7]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [14], jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [11].

W załączniku 22.7 przedstawiono wzory skal (Tabela 82, Tabela 83, Tabela 84).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [4] (wzór skali w tabeli w załączniku 22.7).

8.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania mirabegronu względem placebo porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zgonów) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana liczby mikcji w ciągu doby) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.2. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

8.7. Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 8 przeglądów systematycznych, które poddano szczegółowej analizie. Obejmują one wyszukiwaniem okres maksymalnie do stycznia 2014 roku.

Poniżej przedstawiono wnioski autorów przeglądów, które ograniczono do tych dotyczących mirabegronu w analizowanej dawce, czyli 50 mg oraz porównań mirabegronu z placebo, jako komparatora wybranego na potrzeby niniejszej analizy.

W przeglądach systematycznych, do których włączano badania dotyczące chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego wykazano, że mirabegron charakteryzuje się statystycznie istotną przewagą w skuteczności, względem placebo. Natomiast ocena bezpieczeństwa wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna do placebo, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa MIR. Dodatkowo, w części przeglądów autorzy wskazywali, że w leczeniu OAB mirabegron powinien stanowić opcję terapeutyczną dla chorych, u których leki antymuskarynowe są nieskuteczne lub źle tolerowane.

Wnioski z przeglądów systematycznych przedstawione przez ich autorów wraz ze wskazaniem przeszukanych baz oraz informacją o okresie objętym wyszukiwaniem badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<p><i>Caremel 2014</i> [68]</p>	<p>Medline, Embase; nie podano okresu czasu objętego wyszukiwaniem</p>	<p>Do analizy włączono 3 badania RCT dla mirabegronu, w ramach porównania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i> oraz <i>DRAGON</i>, <i>SCORPIO</i>*) 	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku wszystkich włączonych badań wyniki dotyczące redukcji średniej liczby mikcji w ciągu doby wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w przypadku badania <i>DRAGON</i> wyniki dotyczące wzrostu średniej objętości oddanego moczu podczas każdej mikcji, liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego oraz liczby epizodów parć naglących wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w przypadku badań <i>ARIES</i> i <i>SCORPIO</i> wyniki dotyczące liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku badań <i>ARIES</i> i <i>SCORPIO</i> częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla grup MIR i PLC były zbliżone; ⊗ najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie MIR są: nadciśnienie, zakażenie dróg moczowych oraz ból głowy; ⊗ częstość występowania suchości w jamie ustnej w grupach MIR oraz PLC jest podobna; ⊗ zależny od dawki wzrost tętna w grupie MIR był klinicznie nieistotny. <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki antymuskarynowe powinny pozostać w pierwszej linii leczenia OAB; ⊗ jednakże, biorąc pod uwagę ich mechanizm działania, uznaje się, że MIR powinien być stosowany w drugiej linii leczenia OAB u chorych, u których leki antymuskarynowe są za mało skuteczne lub nietolerowane. W tej grupie chorych terapia skojarzona lekami antymuskarynowymi (w niskiej dawce) i mirabegronem wydaje się być racjonalna i bardziej pożądana przed zastosowaniem bardziej inwazyjnego leczenia (neuromodulacja lub toksyna botulinowa typu A); ⊗ u chorych z upośledzeniem funkcji poznawczych i / lub OAB i BOO (ang. <i>bladder outlet obstruction</i> – przeszkoda podpęcherzowa) najbardziej odpowiednią opcją leczenia pierwszego rzutu byłby mirabegron;

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
Cui 2014 [71]	Medline, Embase, The Cochrane Library oraz listy referencji włączonych badań; Medline – okres od 1966 do października 2013, Embase – okres od 1974 do października 2013	Do analizy włączono 4 badania RCT dla mirabegronu, w ramach porównania: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i>, <i>SCORPIO</i>*, <i>Yamaguchi 2014</i>). 	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku wszystkich badań RCT wyniki dotyczące liczby mikcji w ciągu doby oraz liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ na podstawie dostępnych wyników w ramach 3 badań RCT dotyczących średniej objętości oddanego moczu podczas każdej mikcji oraz średniej liczby parć naglących w ciągu doby wskazano na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zbiorcze dane ze wszystkich badań wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla grup MIR i PLC jest podobna. <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskazano wyższość MIR nad PLC co do skuteczności; ⊗ uznano, że MIR może być skuteczną oraz bezpieczną opcją leczenia objawów OAB z niską częstością zdarzeń niepożądanych oraz wyraźną równowagą pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem.
Leone 2014 [77]	Mediline, Embase, baza na stronie www.clinicaltrials.gov , listy referencji włączonych badań, opracowania konferencyjne; okres do grudnia 2013	Do analizy włączono 5 badań RCT dla mirabegronu, w ramach porównania: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i>, <i>DRAGON</i>*, <i>SCORPIO</i>*, <i>Yamaguchi 2014</i>); ⊗ MIR vs TOL (badanie <i>TAURUS</i>***). <p>Włączono także wyniki z badania eksperymentalnego nierandomizowanego <i>Otsuki 2013</i> oraz analizy <i>post hoc</i> do badania <i>SCORPIO</i></p>	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku wszystkich badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> wyniki dotyczące liczby mikcji w ciągu doby oraz liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w badaniach <i>CAPRICORN</i>, <i>DRAGON</i> i <i>SCORPIO</i> wyniki dotyczące średniej objętości oddanego moczu podczas każdej mikcji wskazano na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ na podstawie dostępnych wyników w ramach badania <i>SCORPIO</i> dotyczących średniej liczby parć naglących w ciągu doby wskazano na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ na podstawie badania <i>DRAGON</i> wyniki dotyczące częstości: mikcji, nietrzymania moczu, parć naglących oraz częstomoczu nocnego wskazały na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w ramach badań <i>ARIES</i> oraz <i>SCORPIO</i> wyniki dotyczące jakości życia wskazały na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w przypadku badania <i>Otsuki 2013</i> u chorych stosujących MIR, a u których leki

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			<p>antymuskarynowe były nieskuteczne odnotowano poprawę jakości życia oraz w objętości moczu zalegającego po mikcji;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w zakresie analizy <i>post hoc</i> do badania <i>SCORPIO</i> wyniki dla chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi dotyczące średniej zmiany liczby mikcji oraz średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby wykazały istotnie statystyczną przewagę MIR względem PLC; ⊗ na podstawie długookresowego badania <i>TAURUS</i> wykazano skuteczność MIR (szczególnie dotyczącą wyników liczby mikcji w ciągu doby, liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz średniej objętości oddanego moczu podczas mikcji), która utrzymywała się w czasie 52 tyg. okresu obserwacji. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane ze wszystkich badań RCT wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla grup MIR i PLC jest podobna, z czego większość o łagodnym i umiarkowanym nasileniu; ⊗ na podstawie badania <i>SCORPIO</i> wykazano, iż częstość występowania suchości w jamie ustnej w grupach MIR oraz PLC jest podobna. <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wykazano, że MIR jest skuteczny, bezpieczny oraz dobrze tolerowany przez chorych z OAB; ⊗ u chorych wcześniej przyjmujących leki antymuskarynowe oraz u chorych bez skutecznej odpowiedzi na leki antymuskarynowe MIR wykazuje skuteczność przy jednoczesnym braku znaczących zdarzeń niepożądanych; ⊗ z powodu korzystnego profilu dotyczącego neurologicznych zdarzeń niepożądanych MIR może stanowić opcję leczenia I rzutu u chorych z upośledzeniem funkcji poznawczych (wymaga potwierdzenia dalszymi badaniami); ⊗ w populacji chorych w starszym wieku należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, ze względu na sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (szczególnie u kobiet); ⊗ MIR wymaga dalszych badań dotyczących jego wpływu na funkcjonowanie mięśnia sercowego.
Maman 2014 [76]	Medline, Medline® In-Process, Embase, The Cochrane	Do analizy włączono 6** badań RCT dla mirabegronu, w ramach porównania:	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku średniej zmiany liczby mikcji w ciągu doby, średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
	Library; okres od 2000 do 2013	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i>, <i>DRAGON*</i>, <i>SCORIO*</i>, <i>Yamaguchi 2014</i>); 	<p>moczu z parcia naglącego w czasie doby wykazano istotnie statystyczną przewagę MIR względem PLC;</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość występowania suchości w jamie ustnej, zaparcí oraz niewyraźnego widzenia w grupach MIR oraz PLC jest podobna; <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ skuteczność MIR jest wyższa niż PLC; ⊗ MIR posiada najlepszy profil bezpieczeństwa (w porównaniu do PLC oraz leków antymuskarynowych);
<p>Rossanese 2014 [85]</p>	<p>Medline, listy referencji włączonych badań; nie podano danych na temat okresu czasu objętego wyszukiwaniem</p>	<p>Do analizy włączono 6 badań RCT dla mirabegronu, w ramach porównania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i>, <i>DRAGON*</i>, <i>Nitti 2013b</i>, <i>SCORIO*</i>); ⊗ MIR vs TOL (badanie <i>TAURUS***</i>). <p>Włączono także wyniki z badania eksperymentalnego nierandomizowanego <i>Otsuki 2013</i> oraz analizy <i>post hoc</i> do badania <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013b</i>)</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i>, <i>DRAGON</i>, <i>SCORPIO</i> i <i>Yamaguchi 2014</i> wyniki dotyczące liczby mikcji w ciągu doby oraz liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w przypadku badań <i>ARIES</i> oraz <i>Yamaguchi 2014</i> wyniki dotyczące liczby epizodów parcia naglącego w ciągu doby, liczby epizodów naglącego nietrzymania moczu w ciągu doby, średniej objętości oddanego moczu podczas mikcji oraz częstotliwości oddania moczu w nocy w czasie doby (to ostatnie tylko badanie <i>ARIES</i>) wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ na podstawie analizy <i>post hoc</i> z badania <i>SCORPIO</i> wykazano, że skuteczność MIR jest podobna u chorych stosujących wcześniej leki antymuskarynowe oraz u chorych nie stosujących uprzednio tych leków; ⊗ w ramach badania <i>Nitti 2013b</i> udowodniono, że MIR nie wpływa negatywnie na parametry dotyczące urodynamiki mikcji u chorych mężczyzn z objawami LUTS/BOO; ⊗ na podstawie długookresowego badania <i>TAURUS</i> wykazano skuteczność MIR (w szczególności dotyczącą wyników liczby mikcji w ciągu doby, liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz średniej objętości oddanego moczu podczas mikcji), która utrzymywała się w czasie 52 tyg. okresu obserwacji. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane ze wszystkich badań RCT wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla grup MIR i PLC jest podobna; ⊗ na podstawie wszystkich badań RCT wskazano, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nadciśnienie, suchość w jamie ustnej, ból głowy oraz

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			<p>zaparcia;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ na podstawie badania <i>SCORPIO</i> wykazano, iż częstość występowania suchości w jamie ustnej w grupach MIR oraz PLC jest podobna. <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR jest nową opcją terapeutyczną w leczeniu OAB, o skuteczności lepszej niż PLC oraz korzystniejszym profilem tolerancji niż leki antycholinergiczne; ⊗ MIR można stosować zarówno w przypadku braku skuteczności leków antymuskarynowych, jak i u chorych, którzy nie stosowali uprzednio tych leków;
<p><i>Sacco 2014</i> [86]</p>	<p>Medline, referencje z włączonych badań, abstrakty konferencyjne, bazy na stronach clinicaltrials.gov, controlled-trials.com, clinicaltrialsfeeds.org; okres do stycznia 2014</p>	<p>Włączono 5 badań RCT dla mirabegronu, w ramach następujących porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i>, <i>DRAGON*</i>, <i>SCORPIO*</i>); ⊗ MIR vs TOL (badanie <i>TAURUS***</i>). <p>Włączono także wyniki z analizy zbiorczej z badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Nitti 2013c</i>) oraz analizy <i>post hoc</i> do badania <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013b</i>)</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> wyniki dotyczące liczby mikcji w ciągu doby oraz liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w przypadku badań <i>ARIES</i> i <i>SCORPIO</i> wyniki dla średniej objętości oddanego moczu podczas mikcji, częstości naglącego nietrzymania moczu, częstości parcia naglącego, częstomoczu nocnego (tylko w badaniu <i>ARIES</i>), a także wyniki dotyczące jakości życia wskazują na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ analiza zbiorcza wyników z badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> potwierdziła przewagę MIR nad PLC, wskazano również na potwierdzoną skuteczność MIR w populacji osób starszych (≥65 lat); ⊗ na podstawie badania <i>DRAGON</i> wyniki dotyczące częstości: mikcji, nietrzymania moczu, naglącego nietrzymania moczu, średniej objętości oddanego moczu podczas każdej mikcji oraz częstomoczu nocnego wskazały na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ na podstawie długookresowego badania <i>TAURUS</i> wykazano skuteczność MIR (w szczególności dotyczącą wyników liczby mikcji w ciągu doby, liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz średniej objętości oddanego moczu podczas mikcji), która utrzymywała się w czasie 52 tyg. okresu obserwacji; ⊗ w zakresie analizy <i>post hoc</i> do badania <i>SCORPIO</i> wyniki dla chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi dotyczące średniej zmiany liczby mikcji oraz średniej zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby wykazały istotnie statystyczną przewagę MIR względem PLC. <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p>

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			<ul style="list-style-type: none"> ⊗ analiza zbiorcza wyników z badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> wskazała, że częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych dla grup MIR i PLC jest podobna, z czego większość zdarzeń o łagodnym i umiarkowanym nasileniu; najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: nadciśnienie, zapalenie nosogardzieli oraz zakażenie dróg moczowych, natomiast wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniono nadciśnienie oraz ból głowy; ⊗ długookresowe (52 tyg.) badanie <i>TAURUS</i> potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa mirabegronu; ⊗ w ramach wyników analizy zbiorczej z badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> analizowano zdarzenia szczególnego zainteresowania: zatrzymanie moczu oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe, w grupie MIR dla obu grup zdarzeń wykazano częstość występowania tych zdarzeń porównywalną do grupy placebo. <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wykazano skuteczność i bezpieczeństwo mirabegronu względem placebo, oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla leków antymuskarynowych; ⊗ MIR jest obecnie opcją terapeutyczną stanowiącą alternatywę dla terapii inwazyjnych w populacji chorych, u których leki antymuskarynowe są przeciwwskazane lub nie były dostatecznie skuteczne lub wystarczająco dobrze tolerowane; ⊗ potrzebne są dane postmarketingowe, które dookreślą profil tolerancji, bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, stopień stosowania się chorych do terapii oraz opłacalność mirabegronu.
<p><i>Bridgeman</i> 2013 [66]</p>	<p>Medline, Medline® In-Process oraz referencje z włączonych badań, przeglądy, plakaty konferencyjne, opublikowane abstrakty i informacje od firm farmaceutycznych; okres od 1996 do</p>	<p>Włączono 4 badania RCT dla mirabegronu, w ramach następujących porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i>, <i>DRAGON</i>*, <i>SCORPIO</i>*); ⊗ MIR vs TOL (badanie <i>TAURUS</i>***). 	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku wszystkich badań RCT wyniki dotyczące średniej liczby mikcji w ciągu doby, średniej liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz średniej objętości oddanego moczu podczas każdej mikcji wskazały na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących MIR są: nadciśnienie, zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg moczowych, bóle głowy, zaparcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, bóle stawów oraz tachykardia;

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
	kwietnia 2013		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR może być niewłaściwą opcją terapeutyczną dla chorych z ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem (tj. ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) lub tachykardią; ⊗ w przypadku badania <i>ARIES</i> wszystkie wyniki dotyczące jakości życia wykazały statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC; ⊗ w przypadku długotrwałej oceny bezpieczeństwa (52 tyg.) MIR wykazuje zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych co tolterodyna (brak porównania MIR z PLC), większość zgłoszonych zdarzeń była łagodna lub o umiarkowanym nasileniu. <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa MIR wskazuje na możliwość zastosowania tego leku, jako opcji terapii OAB u chorych, którzy nie tolerują leków antymuskarynowych, szczególnie u osób starszych; ⊗ MIR może być lekiem preferowanym (względem leków antymuskarynowych) u chorych z towarzyszącą demencją, ponieważ nie powoduje upośledzenia funkcji poznawczych oraz interakcji z lekami cholinergicznymi stosowanymi w leczeniu tego schorzenia; ⊗ ryzyko i znaczenie kliniczne ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z długotrwałym bezpieczeństwem stosowania MIR tj.: tachykardii, migotania przedsionków, nadciśnienia tętniczego, ryzyka zachorowania na raka są niejasne i wymagają uzupełnienie o dane posmarketingowe;
Sanford 2013 [87]	Medline, Embase, referencje w opublikowanej literaturze, rejestry badań klinicznych, strony internetowe (w tym instytucji regulacyjnych oraz producentów leków), informacje od producenta badanej interwencji; Medline – okres od 1946 do 31 maja 2013, Embase –	Włączono 4 badania RCT dla mirabegronu, w ramach następujących porównań: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR vs PLC (badania <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i>, <i>SCORPIO</i>*); ⊗ MIR vs TOL (badanie, <i>TAURUS</i>***). 	<p>SKUTECZNOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> wyniki dotyczące średniej liczby mikcji w ciągu doby, średniej liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz średniej objętości oddanego moczu podczas mikcji wskazały na statystycznie istotną przewagę MIR w porównaniu z PLC. Odnotowano również statystycznie istotną redukcję liczby mikcji z parcia naglącego 3 lub 4 stopnia względem PLC; ⊗ około połowa chorych uczestniczących w wyżej wymienionych badaniach była wcześniej leczona lekami antymuskarynowymi. Wykazano statystycznie istotną przewagę MIR nad PLC zarówno w grupie chorych wcześniej leczonych i nieleczonych w zakresie wyników średniej liczby mikcji i nietrzymania moczu w ciągu doby (przy czym przewaga MIR nad PLC w grupie uprzednio leczonej była większa); ⊗ wśród uczestników badań <i>ARIES</i>, <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> przyjmujących MIR odnotowano znacząco wyższą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem oraz

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
	okres od 1996 do 31 maja 2013		<p>satysfakcji z leczenia w porównaniu z chorymi z grupy PLC;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku długotrwałej oceny skuteczności (52 tyg.) MIR również wykazuje redukcję średniej liczby mikcji w ciągu doby i średniej liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby oraz wzrost średniej objętości oddanego moczu podczas mikcji, natomiast z powodu braku kontroli PLC nie można wykluczyć, że zmiany te nie są związane z leczeniem; <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w ramach omawianych badań wykazano, że MIR jest dobrze tolerowany (częstość występowania zdarzeń niepożądanych podobna do PLC); ⊗ najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących MIR są: nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, zapalenie nosogardzieli, suchość w jamie ustnej, grypa oraz arytmia; ⊗ w ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa (52 tyg.) w grupie MIR odnotowywano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub o umiarkowanym nasileniu; <p>WNIOSKI AUTORÓW:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ MIR jest skuteczną i dobrze tolerowaną nową opcją terapeutyczną w leczeniu OAB;

*badanie przedstawia również wyniki dla tolterodyny, jednak zaprojektowano je wyłącznie w celu porównania MIR względem PLC a grupa TOL stanowiła tylko aktywną kontrolę względem której nie były wykonywane obliczenia;

**wyniki dla nieopublikowanego badania CL-048 nie zostały przedstawione w poniższej analizie;

***w niniejszej analizie MIR porównywano jedynie z PLC, dlatego z badania TAURUS uwzględniono jedynie wyniki dla jednej grupy, tj. dla MIR w dawce 50 mg (badanie TAURUS zawiera wyniki również dla TOL oraz dla MIR w dawce 25 mg);

Źródło: opracowanie własne

8.8. Włączone badania pierwotne

8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badanie o okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie

Do analizy w ramach populacji chorych na OAB włączono jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (badanie *TAURUS*), w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo MIR podawanego przez okres 52 tygodni. Jest to badanie wieloośrodkowe oraz międzynarodowe.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zaklasyfikowano do kategorii IIA według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Uczestnikami badania było 812 dorosłych chorych z objawami OAB występującymi co najmniej od 3 miesięcy, ze średnią częstością mikcji większą lub równą 8 w ciągu doby oraz z co najmniej trzema epizodami parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3-dniowego prowadzenia dzienniczka mikcji.

W grupie badanej stosowano MIR doustnie w dawce 50 mg, raz dziennie.

Badania o okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

Do analizy włączono 7 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo MIR względem PLC, obejmujących 12-tygodniowy okres obserwacji (*ARIES*, *CARPICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY*, *Yamaguchi 2014* oraz *Nitti 2013b*). Badania te są badaniami wieloośrodkowymi oraz międzynarodowymi (z wyjątkiem badania *Yamaguchi 2014*, które było klasyfikowane jedynie jako wieloośrodkowe).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w 6 badaniach (*ARIES*, *CARPICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014*) miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Natomiast badanie *Nitti 2013b* miało na celu wykazanie, że mirabegron jest nie mniej skuteczny niż placebo (*non-inferiority*). Badania te zakwalifikowano do kategorii IIA według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali

Jadad na 5 dla *ARIES*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* i *Yamaguchi 2014* oraz na 3 dla *CARPICORN*, *DRAGON* i *Nitti 2013b* spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Uczestnikami 5 badań (*ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO* oraz *SYMPHONY*) byli dorośli chorzy z objawami OAB występującymi co najmniej od 3 miesięcy, ze średnią częstością mikcji większą lub równą 8 w ciągu doby oraz co najmniej trzema epizodami parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3-dniowego prowadzenia dzienniczka mikcji. W badaniu *Yamaguchi 2014* uczestnikami były osoby w wieku co najmniej 20 lat z objawami OAB występującymi co najmniej od 24 tygodni, ze średnią częstością mikcji większą lub równą 8 w ciągu doby oraz co najmniej jednym epizodem parcia naglącego na dobę i/lub co najmniej jednym epizodem nietrzymania moczu na dobę podczas 3-dniowego prowadzenia dzienniczka mikcji.

W badaniu *Nitti 2013b* populacją byli mężczyźni od 45 roku życia, z objawami ze strony dolnych dróg moczowych oraz z przeszkodą podpęcherzową od co najmniej 3 miesięcy, z ogólnym wynikiem w I-PPS (ang. *International Prostate Symptom Score* – międzynarodowa skala objawów ze strony gruczołu krokowego) większym lub równym 8, z wynikiem BOOI (ang. *bladder outlet obstruction index* – wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej) większym lub równym 20, z maksymalnym przepływem cewkowym wynoszącym co najmniej 12 ml/sek. przy objętości oddanego moczu wynoszącej co najmniej 120 ml oraz z wynikami parametrów biochemicznych i hematologicznych w normie. Chorzy ci mogli mieć zespół pęcherza nadreaktywnego, jednak nie podano dokładnych informacji na ten temat. W badaniu jako dodatkowe punkty końcowe oceniano objawy OAB. Badanie to zostało również włączone w przeglądzie systematycznym *Rossanese 2014*, który dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu w leczeniu OAB (szczegółowy opis przeglądu przedstawiono w rozdziale 8.7), co wobec wątpliwości co do populacji docelowej analizowanej w badaniu *Nitti 2013b* stanowi argument za włączeniem go do niniejszego opracowania.

Najwięcej chorych włączono do badania *SCORPIO* (987 osób) a najmniej do badania *Nitti 2013b* (127 osób).

We wszystkich 7 badaniach w grupie badanej stosowano MIR doustnie w dawce 50 mg, raz dziennie, natomiast w grupie kontrolnej stosowano PLC doustnie, raz dziennie.

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniano danych dla grup, w których stosowano mirabegron w dawkach innych niż 50 mg oraz tych, u których stosowano aktywną kontrolę w postaci tolterodyny, ponieważ zakres raportu nie obejmował ich analizy.

Badanie o okresie obserwacji wynoszącym od 4 do 8 tygodni

Do analizy włączono także jedno badanie eksperymentalne, nierandomizowane (badanie *Otsuki 2013*), w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo MIR podawanego przez okres 4 do 8 tygodni.

Jakość danych w publikacji oceniono za pomocą skali NICE na 5 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Kryterium porównywalności nie dotyczyło ocenianego badania. Zaklasyfikowanie badania do kategorii według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii było niemożliwe.

Uczestnikami badania byli chorzy od 50 roku życia z objawami OAB, z co najmniej jednym epizodem parcia naglącego, co najmniej raz w tygodniu, z co najmniej 2 punktami w skali oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego (OABSS, ang. *Overactive Bladder Symptom Score*) oraz z brakiem odpowiedzi na leczenie lekami antymuskarynowymi w wywiadzie. Liczebność populacji w badaniu *Otsuki 2013* wynosiła 45 chorych.

W badaniu przedstawiono niejednoznaczny opis dotyczący stosowania mirabegronu. Nie jest jasne czy wszyscy czy większość chorych z analizowanej grupy przyjmowało mirabegron w dawce 50 mg na dzień. Podano bowiem informację, że dawkowanie takie zostało zastosowane u tych chorych, którzy co 2 tygodnie zgłaszali się do szpitala na kontrolę.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę (ang. *critical appraisals*) każdego z nich zamieszczono w załączniku (rozdział 22.5).

Tabela 7.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Okres obserwacji 52 tygodnie						
TAURUS [70]	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, z aktywną grupą kontrolną, wielośrodkowe, międzynarodowe, klasyfikacja AOTM: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ ≥ 18 r.ż; ⊛ objawy OAB od co najmniej 3 miesięcy; ⊛ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby; ⊛ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3 dni. 	Grupa badana N=812	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> MIR w dawce 100 mg; <u>Aktywna kontrola</u> TOL w dawce 4 mg*
Okres obserwacji 12 tygodni						
ARIES [79]	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, klasyfikacja AOTM: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ ≥ 18 r.ż; ⊛ objawy OAB od co najmniej 3 miesięcy; ⊛ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby; ⊛ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3 dni. 	Grupa badana N=442	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
CAPRICORN [74]		Skala Jadad: 3/5		Grupa kontrolna N=453		
				Grupa badana N=440		
				Grupa kontrolna N=433		

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>DRAGON</i> [69]		Skala Jadad: 3/5		Grupa badana N=167		
<i>SCORPIO</i> [75, 76]		Skala Jadad: 5/5		Grupa kontrolna N=166		
				Grupa badana N=493		
				Grupa kontrolna N=494		
<i>SYMPHONY</i> [66]	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, z aktywną grupą kontrolną oraz placebo, wieloośrodkowe, klasyfikacja AOTM: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ ≥ 18 r.ż; ⊛ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby; ⊛ co najmniej jeden epizod parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3 dni. 	Grupa badana N=78	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
<i>Yamaguchi 2014</i> [88]		Skala Jadad: 5/5	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ ≥ 20 r.ż; ⊛ objawy OAB od co najmniej 24 tygodni; ⊛ średnia częstość mikcji ≥ 8 w ciągu doby; ⊛ co najmniej jeden epizod parcia naglącego na dobę, z lub bez co najmniej jednym epizodem nietrzymania moczu na dobę, podczas 3 dni. 	Grupa badana N=369		
				Grupa kontrolna N=81		
				Grupa badana N=369	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
				Grupa kontrolna N=368		

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Nitti 2013b</i> [81]	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, klasyfikacja AOTM: IIA; <i>non-inferiority</i>	Skala Jadad: 3/5	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ mężczyźni ≥ 45 r.ż.; ⊗ objawy LUTS co najmniej od 3 miesięcy; ⊗ ogólny wynik w I-PPS ≥ 8; ⊗ wynik BOOI ≥ 20; ⊗ maks. przepływ cewkowy ≤ 12 ml/sek. przy objętości oddanego moczu wynoszącej co najmniej 120 ml; ⊗ wyniki parametrów biochemicznych i hematologicznych w normie. 	Grupa badana N=64 Grupa kontrolna N=63	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg raz dziennie, doustnie	<u>Grupa kontrolna</u> PLC raz dziennie, doustnie**
Okres obserwacji 4-8 tygodni						
<i>Otsuki 2013</i> [84]	Prospektywne, prowadzone w grupach równoległych, z grupą kontrolną, klasyfikacja AOTM: niemożliwe do klasyfikacji	Skala NICE: 5/8	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ≥ 50 r.ż.; ⊗ objawy OAB; ⊗ co najmniej jeden epizod parcia naglącego co najmniej raz w tygodniu; ⊗ co najmniej 2 punkty w skali OABSS; ⊗ brak odpowiedzi na leczenie lekami antymuskarynowymi w wywiadzie. 	Grupa badana N=45	<u>Grupa badana</u> MIR w dawce 50 mg co 14 dni u chorych ambulatoryjnych; MIR w dawce 50 mg raz dziennie u chorych, którzy co 2 tyg. zgłaszali się do szpitala na kontrolę	<u>Grupy kontrolne</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy nowozdiagnozowani, oporni na wcześniejsze leczenie lekami antymuskarynowymi ⊗ chorzy otrzymujący leki antymuskarynowe*

*grupy nieuwzględnione w analizie ze względu na jej zakres;

**pozostałe grupy nieuwzględnione w analizie ze względu na jej zakres;

Źródło: opracowanie własne

8.8.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, które mają znaczenie w leczeniu objawów OAB. W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany w poniższych zestawieniach, ani uwzględniany w analizie.

Należy zaznaczyć, że w analizowanych badaniach oceniano również wyniki dla grup, w których stosowano MIR w dawkach innych niż 50 mg, jednakże są to dawki inne niż zalecane w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga®* [22], stąd dane dla tych grup nie zostały uwzględnione w analizie.

Według Cochrane Handbook [6] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych (*ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO, SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014*³⁴) analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi ogółem oraz w podgrupach:
 - ⊕ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności;
 - ⊕ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku;
- ⊕ średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (wynik skumulowany);

³⁴ przedstawiono punkty końcowe analizowane w ramach niniejszej analizy, co nie jest równoznaczne z faktem, iż każdy z nich był analizowany na podstawie wszystkich wskazanych badań;

-
- ⊗ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi ogółem oraz w podgrupach:
 - ⊗ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności;
 - ⊗ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku;
 - ⊗ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (wynik skumulowany);
 - ⊗ częstość występowania zgonów;
 - ⊗ częstość występowania działań niepożądanych, w tym:
 - ⊗ częstość występowania działań niepożądanych ogółem;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń psychicznych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu nerwowego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń w obrębie oka;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym:
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
 - ⊗ częstość występowania zakażeń i infestacji;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu nerwowego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń w obrębie oka;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania;
-

- ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych;
- ⊗ częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W ramach oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z objawami LUTS/BOO na podstawie badania randomizowanego *Nitti 2013b* analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych ogółem;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym:
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie nierandomizowanego badania eksperymentalnego *Otsuki 2013* analizowano poniższe punkty końcowe:

- ⊗ 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;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych.

W ramach oceny bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie na podstawie badania randomizowanego *TAURUS* analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych.

Dodatkowo do analizy włączono publikację *Wagg 2014* [89], na podstawie której zaprezentowano wyniki bezpieczeństwa mirabegronu w czasie 12 tygodni (badania *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* łącznie) oraz w czasie 52 tygodni (badanie *TAURUS*) w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat.

Odnosnie okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie analizowano punkty końcowe dotyczące:

- ⊗ częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach.

Natomiast oceny w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek dokonano w odniesieniu do:

- ⊗ częstości występowania zdarzeń i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ⊗ częstości występowania zakażeń i infestacji;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń układu nerwowego;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń naczyniowych;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 12).

Natomiast szczegółowe zestawienia punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie wraz z przyczynami zamieszczono w charakterystykach poszczególnych badań włączonych do analizy (załącznik, rozdział 22.5).

Tabela 8.
Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO, SYMPHONY oraz Yamaguchi 2014 w czasie 12 tygodni

Punkt końcowy	ARIES	CAPRICORN	DRAGON	SCORPIO	SYMPHONY	Yamaguchi 2014
Skuteczność						
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: ogółem	n/d	n/d	n/d	Oceniano	n/d	n/d
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	n/d	n/d	n/d	Oceniano	n/d	n/d
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	n/d	n/d	n/d	Oceniano	n/d	n/d
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu (wynik skumulowany)	Oceniano	Oceniano	n/d	Oceniano	n/d	n/d
Zmiana częstości mikcji: ogółem	n/d	n/d	n/d	Oceniano	n/d	n/d
Zmiana częstości mikcji: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	n/d	n/d	n/d	Oceniano	n/d	n/d
Zmiana częstości mikcji: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	n/d	n/d	n/d	Oceniano	n/d	n/d

Punkt końcowy	ARIES	CAPRICORN	DRAGON	SCORPIO	SYMPHONY	Yamaguchi 2014
Zmiana częstości mikcji (wynik skumulowany)	Oceniano	Oceniano	n/d	Oceniano	n/d	n/d
Bezpieczeństwo						
Częstość występowania zgonów	Oceniano	n/d	n/d	n/d	Oceniano	Oceniano
Częstość występowania działań niepożądanych	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

Tabela 9.
Punkty końcowe analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z objawami LUTS/BOO na podstawie badania *Nitti 2013b* w czasie 12 tygodni

Punkt końcowy		<i>Nitti 2013b</i>
Bezpieczeństwo		
Częstość występowania zgonów		Oceniano
Częstość występowania działań niepożądanych ogółem		Oceniano
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	Oceniano
	Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	
	Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	
	Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	
	Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

Tabela 10.
Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania *Otsuki 2013*

Punkt końcowy	<i>Otsuki 2013</i>
Skuteczność	
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza OABSS	Oceniano w czasie 4 i 8 tyg.
Średnia zmiana jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL	Oceniano w czasie 4 i 8 tyg.
Średnia zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji	Oceniano w czasie 4 tyg.
Bezpieczeństwo	
Częstość występowania działań niepożądanych	Oceniano w czasie 8 tyg.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

Tabela 11.
Punkty końcowe analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa w czasie 52 tygodni na podstawie badania *TAURUS*

Punkt końcowy	<i>TAURUS</i>
Profil bezpieczeństwa	
Częstość występowania zgonów	Oceniano
Częstość występowania działań niepożądanych	Oceniano
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Oceniano
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	Oceniano
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	Oceniano

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analiza

Na podstawie odnalezionych danych dotyczących istotności klinicznej nie jest możliwe wnioskowanie na temat istotności klinicznej w odniesieniu do zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu. Zidentyfikowane dane są bowiem niewystarczające do przedstawienia obiektywnej oceny istotności klinicznej zaobserwowanej różnicy na podstawie wyników pochodzących z włączonych do analizy badań.

W przypadku zmiany częstości mikcji nie odnaleziono danych dotyczących oceny istotności klinicznej wyników.

W odniesieniu do wyników dotyczących kwestionariusza OABSS różnica nie wyniosła 3 punktów, w związku z czym można wnioskować, że zmiana nie była istotna klinicznie. Należy jednak podkreślić, że wnioskowanie o istotności klinicznej tego wyniku przedstawiono w oparciu o dane źródłowe, które dotyczyły dłuższego okresu obserwacji (12 tygodni) oraz populacji składającej się w większości z kobiet, podczas gdy w badaniu *Otsuki 2013* oceny dokonano w krótszych okresach obserwacji oraz w populacji składającej się w większości z mężczyzn. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia wnioskowania o istotności klinicznej dla tych punktów końcowych.

Podobna sytuacja zaistniała w przypadku wyników dla jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL. Otrzymana różnica nie wyniosła 3 punktów, w związku z czym można wnioskować, że zmiana nie była istotna klinicznie. Zidentyfikowane dane dotyczące minimalnej klinicznie istotnej różnicy dotyczą jednak znacznie dłuższego okresu obserwacji niż ten analizowany w ramach niniejszego opracowania (tj. 3 do 12 miesięcy), w związku z czym wnioskowanie na ten temat jest utrudnione. W opinii autorów niniejszego opracowania redukcja wyniku w skali IPSS-QOL świadczy o zmniejszeniu nasilenia objawów choroby, co z dużym prawdopodobieństwem przekłada się na poprawę jakości życia tych chorych. Zaobserwowano trend polegający na zmniejszaniu nasilenia objawów choroby w czasie, w związku z czym w dłuższym okresie obserwacji wyniki prawdopodobnie będą mogły zostać uznane za istotne klinicznie.

Wnioskowanie o istotności klinicznej dla objętości moczu zalegającego po mikcji na podstawie badania *Otsuki 2013* jest utrudnione ze względu na krótki okres obserwacji chorych oraz fakt, że w opinii ekspertów brak jest jednoznacznych wytycznych w tym zakresie.

Tabela 12.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej dla wybranych punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *Otsuki 2013*, *SCORPIO* oraz *TAURUS*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu	SCORPIO	Oceniano średnią zmianę liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby. Nie podano dokładnej definicji dla tego punktu końcowego.	Im większa redukcja wyniku tym lepiej.	Odnaleziono dane w <i>EMA assessment report</i> z 2012 r. [3] dotyczące leków antymuskarynowych, w którym podano informację, że za wynik klinicznie istotny przyjmuje się poprawę w zakresie nietrzymania moczu wyrażoną jako co najmniej 50% redukcja nietrzymania moczu.
Zmiana częstości mikcji	SCORPIO	Oceniano średnią zmianę liczby mikcji w ciągu doby. Nie podano dokładnej definicji dla tego punktu końcowego.	Im większa redukcja wyniku tym lepiej.	b/d
Zmiana wyniku kwestionariusza OABSS	Otsuki 2013	Kwestionariusz OABSS (ang. <i>overactive bladder symptoms scores</i>) 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 wyżej wymienionych objawów.	Suma punktów świadczy pośrednio o nasileniu dolegliwości; wyższy wynik oznacza wysoką częstość występowania objawów choroby.	Przyjmuje się, 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 [5].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IPSS	Otsuki 2013	Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i>). 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.	Przyjmuje się, 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 [9, 65].
Objętość moczu zalegającego po mikcji	Otsuki 2013	Oceniano średnią zmianę objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji. W publikacji nie przedstawiono definicji dla tego punktu końcowego.	Im niższa objętość moczu zalegającego po mikcji tym lepiej.	Brak jest jednoznacznych wytycznych co do klinicznie znamiennej objętości moczu zalegającego. Ocenia się, że w populacji kobiet z pęcherzem nadreaktywnym mniej niż 10% ma zaleganie moczu większe niż 100 ml. Większość badań wskazuje właśnie na wartość 100 ml jako graniczną dla klinicznie nieistotnego zalegania moczu [48]
Bezpieczeństwo				
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)	ARIES, CAPRICORN, SCORPIO, TAURUS	Wszystkie zgony oraz ciężkie zdarzenia o potencjalnej przyczynie sercowo-naczyniowej były oceniane przez niezależną komisję orzekania według kryteriów powikłań zakrzepowo-zatorowych (ang. <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration/Major Adverse Cardiovascular Events</i> (APTC/MACE)).	Zdarzenie oceniano jako powikłanie zakrzepowo-zatorowe lub nie zakrzepowo-zatorowe.	b/d

Źródło: opracowanie własne

8.8.3. Ocena homogeniczności

Wstępna ocena homogeniczności badań została przeprowadzona pod względem długości okresu obserwacji.

W szczegółowej ocenie homogeniczności uwzględniono badania z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Należy wspomnieć, że randomizowane badanie *Nitti 2013b* nie zostało uwzględnione w tej ocenie ponieważ uznano, iż znacznie różni się ono od pozostałych badań, przede wszystkim pod względem aspektów związanych z badaną populacją (badanie jako jedyne dotyczyło chorych z objawami ze strony dolnego odcinka dróg moczowych i przeszkodą podpęcherzową). Wyniki tego badania nie były zestawiane z wynikami innych badań.

Przeprowadzono szczegółową ocenę homogeniczności 6 randomizowanych badań: *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014*. Wstępnej oceny homogeniczności tych badań dokonano na podstawie analizy ich metodyki, populacji oraz interwencji. Ocena ta nie wykazała podstaw do nieprzeprowadzenia metaanaliz danych z tych badań, gdyż wszystkie oceniane badania charakteryzują się zbliżoną metodyką. Kryteria włączenia co do kluczowych cech nie różniły się pomiędzy badaniami. Ponadto we wszystkich badaniach sposób i schemat leczenia był taki sam.

Jedynym ograniczeniem, które wpłynęło na obniżenie dwóch ocen homogeniczności w zakresie populacji do niskiej wiąże się z zastosowaniem odmiennego sposobu definiowania typów OAB w badaniu *SYMPHONY*. Uznano jednak, że cecha ta nie wpływa znacząco na ogólną ocenę homogeniczności analizowanych badań.

Szczegółowe zestawienie dotyczące charakterystyk wyżej wymienionych badań oraz oceny ich homogeniczności zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY*, *Yamaguchi 2014*

Cecha		Porównywane badania												Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne	
		<i>ARIES</i>		<i>DRAGON</i>		<i>CAPRICORN</i>		<i>SCORPIO</i>		<i>SYMPHONY</i>		<i>Yamaguchi 2014</i>				
		MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC			
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	442	453	167	166	440	433	493	494	78	81	369	368	Średnia	Średnia	
	Odsetek mężczyzn	27,1	23,8	10,8	9,0	31,1	30,5	27,6	27,9	33,3	33,3	15,7	15,8	Średnia	Średnia	
	Średni wiek (SD) [lata]	59,2 (13,5)	60,1 (13,8)	56,9 (12,5)	57,1 (12,9)	60,3 (12,22)	58,2 (13,73)	59,1 (12,36)	59,2 (12,30)	53,4 (14,0)	54,6 (13,4)	58,3 (13,88)	58,2 (14,18)	Wysoka	Wysoka	
	Typ OAB, n (%)	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	135 (31,8)	124 (28,6)	67 (40,1)	74 (44,6)	164 (38,5)	117 (28,2)	192 (40,6)	201 (41,9)	18 (23,4)**	14 (17,5)**	b/d	b/d	Średnia	Średnia
		Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	156 (36,7)	176 (40,6)	47 (28,1)	52 (31,3)	148 (34,7)	137 (33,0)	108 (22,8)	102 (21,3)	10 (13,0)**	9 (11,3)**	b/d	b/d	Niska	Niska
Parcie naglące zczęstomoczem #		134 (31,5)	133 (30,7)	b/d	b/d	114 (26,8)	161 (38,8)	173 (36,6)	177 (36,9)	48 (62,3)**	55 (68,8)**	b/d	b/d	Niska	Niska	
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		b/d	b/d	77 (46,1)*	71 (42,8)*	206 (48,4)	217 (52,3)	240 (50,7)	238 (49,6)	38 (49,4)**	40 (50,0)**	233 (63,1)	240 (65,2)	Średnia	Średnia	

Cecha	Porównywane badania												Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne	
	ARIES		DRAGON		CAPRICORN		SCORPIO		SYMPHONY		Yamaguchi 2014				
	MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC	MIR	PLC			
Interwencja	doustny MIR w dawce 50 mg, codziennie przez okres 12 tyg.	doustne PLC, codziennie przez okres 12 tyg.	doustny MIR w dawce 50 mg, codziennie przez okres 12 tyg.	doustne PLC, codziennie przez okres 12 tyg.	doustny MIR w dawce 50 mg, codziennie przez okres 12 tyg.	doustne PLC, codziennie przez okres 12 tyg.	doustny MIR w dawce 50 mg, codziennie przez okres 12 tyg.	doustne PLC, codziennie przez okres 12 tyg.	doustny MIR w dawce 50 mg, codziennie przez okres 12 tyg.	doustne PLC, codziennie przez okres 12 tyg.	doustny MIR w dawce 50 mg, codziennie przez okres 12 tyg.	doustne PLC, codziennie przez okres 12 tyg.	Wysoka	Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak		Tak		Tak		Tak		Tak		Wysoka	
	Zaślepienie	Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne		Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne		Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne		Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne		Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne		Okres wstępny – pojedyncze, okres aktywnego leczenia - podwójne		Wysoka	
	Liczba ośrodków	132 (USA i Kanada)		84 (Europa i Rosja)		151 (56 z Europy i 95 z Ameryki Północnej)		189 (Europa i Australia)		b/d (wskazano jedynie, że badanie było wieloośrodkowe)		b/d (wskazano jedynie, że badanie było wieloośrodkowe)		Średnia	
	Ocena w skali Jadad	5/5		3/5		3/5		5/5		5/5		5/5		Wysoka	

*wynik obliczono na podstawie dwóch odpowiedzi, których udzielili chorzy uczestniczący w badaniu: „tak, co najmniej jedna skuteczna” oraz „tak, przy czym żadna z nich skuteczna”, pozostałe możliwości odpowiedzi obejmowały: „nie” oraz „terapia nielekowa”;

**dla N=77 w grupie MIR oraz N=80 w grupie PLC;

*w badaniu SYMPHONY jako typ: częstomocz/parcie naglące bez nietrzymania moczu;

Źródło: opracowanie własne

Szczegółowa ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych zestawień badań, które potencjalnie mogłyby być metaanalizowane.

Zestawień dokonano na podstawie długości okresu obserwacji, który we wszystkich badaniach wynosił 12 tygodni oraz wspólnych (tak samo zdefiniowanych) punktów końcowych.

Przeprowadzenie metanaliz danych możliwe było w następujących grupach badań:

- ⊗ *ARIES, CAPRICORN;*
- ⊗ *CAPRICORN, SYMPHONY;*
- ⊗ *DRAGON, Yamaguchi 2014;*
- ⊗ *SYMPHONY, SCORPIO;*
- ⊗ *SYMPHONY, Yamaguchi 2014;*
- ⊗ *ARIES, CAPRICORN, SCORPIO;*
- ⊗ *ARIES, CAPRICORN, SYMPHONY;*
- ⊗ *ARIES, SYMPHONY, Yamaguchi 2014;*
- ⊗ *DRAGON, SCORPIO, Yamaguchi 2014;*
- ⊗ *ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO;*
- ⊗ *ARIES, CAPRICORN, SCORPIO, SYMPHONY;*
- ⊗ *ARIES, CAPRICORN, SCORPIO, Yamaguchi 2014;*
- ⊗ *ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO, SYMPHONY, Yamaguchi 2014;*

Szczegółowe zestawienie grup badań poddanych metaanalizom wraz z oceną homogeniczności oraz punktami końcowymi poddanymi metaanalizie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Podsumowanie grup badań poddanych metaanalizie wraz z oceną homogeniczności oraz zestawieniem wspólnych punktów końcowych

Grupy badań poddane metaanalizie	Homogeniczność badań	Wspólne punkty końcowe poddane metaanalizie
<i>ARIES, CAPRICORN</i>	Wysoka	Zdarzenia niepożądane: ⊗ zakażenie górnych dróg oddechowych.
<i>CAPRICORN, SYMPHONY</i>	Średnia	Zdarzenia niepożądane: ⊗ zawroty głowy.
<i>DRAGON, Yamaguchi 2014</i>	Średnia	Działania niepożądane: ⊗ zaparcia; ⊗ podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy;

Grupy badań poddane metaanalizie	Homogeniczność badań	Wspólne punkty końcowe poddane metaanalizie
SCORPIO, SYMPHONY	Średnia	Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaparcia; ⊗ grypa.
SYMPHONY, Yamaguchi 2014	Średnia	Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie działania niepożądane ogółem.
ARIES, CAPRICORN, SCORPIO	Wysoka	Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE). Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość; ⊗ omdlenie/atak; ⊗ arytmia serca; ⊗ nadciśnienie; ⊗ zaburzenia czynności wątroby; ⊗ zatrzymanie moczu; ⊗ częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes/ wydłużenie odstępu QTc;
ARIES, CAPRICORN, SYMPHONY	Średnia	Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tachykardia.
ARIES, SYMPHONY, Yamaguchi 2014	Średnia	Zgony
DRAGON, SCORPIO, Yamaguchi 2014	Średnia	Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ suchość w jamie ustnej.
ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO	Średnia	Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ból głowy.
ARIES, CAPRICORN, SCORPIO, SYMPHONY	Średnia	Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażenie dróg moczowych; ⊗ zapalenie nosogardzieli; ⊗ ból głowy; ⊗ nadciśnienie; ⊗ suchość w jamie ustnej;
ARIES, CAPRICORN, SCORPIO, Yamaguchi 2014	Wysoka	Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadciśnienie.
ARIES, CAPRICORN, DRAGON, SCORPIO, SYMPHONY, Yamaguchi 2014	Średnia	Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ działania niepożądane ogółem. Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zdarzenia niepożądane ogółem; ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

Źródło: opracowanie własne

W wyniku powyższej analizy nie wykazano znamiennej heterogeniczności badań, w związku z czym, w przypadku uzyskania heterogeniczności na poziomie analizy ich wyników konieczne będzie zastosowanie do analizy metody efektów losowych.

Nie przeprowadzono analizy homogeniczności dla wyników skuteczności pochodzących z *Raportu STA*. W przypadku tej publikacji wykorzystano dane dotyczące skuteczności w populacji chorych leczonych mirabegronem w II linii, przedstawione w tej publikacji wyłącznie w postaci skumulowanego wyniku 3 badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy (*ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO*). W badaniach pierwotnych nie zaprezentowano charakterystyki demograficznej dla wskazanej powyżej grupy chorych, jak również nie przedstawiono w każdym z nich wyników skuteczności w podziale ze względu na linię leczenia. W związku z powyższym uznano, że przeprowadzenie oceny homogeniczności będzie niewiarygodne. Ponadto w badaniach *DRAGON*, *SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014* nie oceniano wyników skuteczności w populacji chorych leczonych mirabegronem w II linii leczenia, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzania szczegółowej oceny homogeniczności dla punktów końcowych dotyczących skuteczności.

9. Ocena skuteczności MIR w porównaniu z PLC na podstawie badań randomizowanych

Ocena skuteczności mirabegronu względem placebo została wykonana na podstawie wyników z badania *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013b* [76]) oraz skumulowanych wyników z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013* [72]) dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

Analizy dokonano jedynie dla populacji chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi ogółem oraz w podgrupach:
 - ⊗ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności;
 - ⊗ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku;
- ⊗ średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (wynik skumulowany);
- ⊗ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi ogółem oraz w podgrupach:
 - ⊗ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności;
 - ⊗ chorzy, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku;
- ⊗ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (wynik skumulowany).

Ocena skuteczności obejmowała analizę zmiennych ciągłych, dla których obliczano różnicę średnich (MD), którą przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny statystycznie na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Dokładny opis sposobu interpretacji zastosowanych parametrów zamieszczono w rozdziale 8.6. Szczegółowa analiza dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w rozdziałach poniżej.

9.1. Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby

Wyniki dotyczące liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w czasie 12 tygodni obserwacji oceniono na podstawie badania *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013b*). Przedstawiono również wynik skumulowany z 3 badań (*ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO*), pochodzący z publikacji *Raport STA 2013*.

Analiza została przeprowadzona dla populacji chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi ogółem oraz w dwóch podgrupach.

Różnica średnich dla wyniku ogółem wyniosła -0,48 (95% CI: -0,90; -0,06) i była statystycznie istotna na korzyść MIR.

Wyniki analizowane w dwóch podgrupach dotyczyły chorych, którzy:

- ⊗ przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności;
- ⊗ przerwali wcześniejsze leczenie z powodu niskiej tolerancji leku.

Różnica średnich dla pierwszej z wyżej wymienionych grup była znamienna statystycznie na korzyść MIR, natomiast w drugiej podgrupie nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni, na podstawie badania SCORPIO (publikacja Khullar 2013b)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
SCORPIO (Khullar 2013b)	Ogółem	-1,48 (1,92)	164	-1,0 (1,94)	167	-0,48 (-0,90; -0,06)	TAK
	Przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	-1,63 (2,15)	105	-0,87 (2,12)	112	-0,76 (-1,33; -0,19)	TAK
	Przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	-1,53 (2,12)	50	-1,29 (2,10)	46	-0,24 (-1,08; 0,60)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W ramach wyników dotyczących nietrzymania moczu oceniono również średnią zmianę liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi na podstawie skumulowanych wyników z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*).

Różnica średnich wyniosła -0,57 (95% CI: -0,81; -0,33), co wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę mirabegronu nad placebo.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni, na podstawie zbiorczych wyników badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ARIES</i> , <i>CAPRICORN</i> , <i>SCORPIO</i> (<i>Raport STA 2013</i>)	Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu	-1,49 (1,98)	506	-0,92 (1,98)	518	-0,57 (-0,81; -0,33)	TAK

Źródło: opracowanie własne

9.2. Liczba mikcji w ciągu doby

W badaniu *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013b*) oceniono również liczbę mikcji w ciągu doby ogółem oraz w podgrupach.

Analiza wyników w czasie 12 tygodni wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść MIR w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby ogółem u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi;
- ⊗ średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych, którzy przerwali wcześniejsze leczenie lekami antymuskarynowymi z powodu niewystarczającej ich skuteczności.

W grupie chorych, którzy zaniechali wcześniejszej terapii z powodu niskiej tolerancji leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami MIR oraz PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni, na podstawie badania *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013b*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SCORPIO</i> (<i>Khullar 2013b</i>)	Ogółem	-1,74 (2,48)	240	-1,06 (2,47)	238	-0,68 (-1,12; -0,24)	TAK
	Przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	-1,62 (2,53)	160	-1,03 (2,52)	159	-0,59 (-1,14; -0,04)	TAK
	Przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	-1,72 (2,58)	65	-0,95 (2,56)	68	-0,77 (-1,64; 0,10)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W odniesieniu do częstości mikcji w ciągu doby, analizę przeprowadzono również na podstawie zbiorczych danych z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*).

Na jej podstawie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MIR w stosunku do średniej zmiany liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej przyjmujących leki antymuskarynowe.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 18.

Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni, na podstawie zbiorczych wyników badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO (publikacja Raport STA 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ARIES, CAPRICORN, SCORPIO (Raport STA 2013)	Zmiana częstości mikcji	-1,67 (2,57)	688	-0,93 (2,57)	704	-0,74 (-1,01; -0,47)	TAK

Źródło: opracowanie własne

10. Podsumowanie oceny skuteczności MIR vs PLC na podstawie badań randomizowanych

Ocenę skuteczności mirabegronu względem placebo przeprowadzono na podstawie badania SCORPIO (publikacja *Khullar 2013b*) oraz zbiorczych wyników z badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO (publikacja *Raport STA 2013*).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE [4].

Metodyka badań włączonych do analizy nie budziła zastrzeżeń. Nie zidentyfikowano ograniczeń, które mogłyby stanowić podstawę do obniżania ogólnej oceny jakości, dlatego oceniono je na wysoką. Były to badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, a utrata chorych z badania została udokumentowana. Raportowano wszystkie założone w analizie punkty końcowe. Ograniczeniem w badaniu CAPRICORN jest brak opisu metody randomizacji i zaślepienia.

Na podstawie powyższej oceny uznano, że wyniki tych trzech badań cechują się wysoką jakością, jednocześnie w ramach publikacji *Raportu STA 2013* przedstawiono jedynie wyniki skumulowane, co uniemożliwiło poddanie ocenie ich homogeniczności, dlatego jakość tych danych oceniano jako średnią.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano zmianę częstości nietrzymania moczu oraz mikcji w ciągu doby oceniono jako wysoką, ponieważ są to punkty końcowe dotyczące nasilenie kluczowych objawów OAB.

Wyniki analizy w odniesieniu do większości punktów końcowych dotyczących zmian liczby epizodów nietrzymania moczu oraz częstości mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej poddanych terapii lekami antymuskarynowymi wskazują na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność mirabegronu względem placebo w czasie 12 tygodni.

Jedynie wyniki dotyczące podgrupy chorych, którzy przerwali uprzednie leczenie lekami antymuskarynowymi ze względu na ich niską tolerancję wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy MIR i PLC.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności MIR względem PLC oraz ich ocenę w skali GRADE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania mirabegronu względem placebo u chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH [#])	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		MD (95% CI)	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Zmiana częstości nietrzymania moczu w ciągu doby						
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: ogółem	1 (n/d)	MD=-0,48 (-0,90; -0,06)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	1 (n/d)	MD=-0,76 (-1,33; -0,19)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	1 (n/d)	n/d	n/d	MD=-0,24 (-1,08; 0,60)	Wysoka	Wysoka
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu	3 (n/d)*	MD=-0,57 (-0,81; -0,33)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		MD (95% CI)	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Zmiana częstości mikcji w ciągu doby						
Zmiana częstości mikcji: ogółem	1 (n/d)	MD=-0,68 (-1,12; -0,24)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana częstości mikcji: : przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu jego niewystarczającej skuteczności	1 (n/d)	MD=-0,59 (-1,14;-0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana częstości mikcji: przerwanie wcześniejszego leczenia z powodu niskiej tolerancji leku	1 (n/d)	n/d	n/d	MD=-0,77 (-1,64; 0,10)	Wysoka	Wysoka
Zmiana częstości mikcji	3 (n/d)*	MD=-0,74 (-1,01; -0,47)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

*wynik skumulowany z 3 badań randomizowanych: *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO*;

Źródło: opracowanie własne

11. Ocena bezpieczeństwa MIR w porównaniu z PLC na podstawie badań randomizowanych

Ocena bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo została wykonana na podstawie 6 badań randomizowanych: *ARIES* (publikacje *Nitti 2013a* [79] i *Raport STA 2013* [72]), *CAPRICORN* (publikacje *Herschorn 2013* [74] i *Raport STA 2013* [72]), *DRAGON* (publikacje *Chapple 2013b* [69] i *Raport STA 2013* [72]), *SCORPIO* (publikacje *Khullar 2013a* [75] i *Raport STA 2013* [72]), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014* [66]), *Yamaguchi 2014* (publikacje *Yamaguchi 2014* [88] i *Raport STA 2013* [72]) oraz skumulowanych wyników z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Nitti 2013c* [80] i *Nitti 2014* [82]) dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych, w tym:
 - ⊗ częstość występowania działań niepożądanych ogółem;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń psychicznych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu nerwowego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń w obrębie oka;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym:
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
 - ⊗ częstość występowania zakażeń i infestacji;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń układu nerwowego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń w obrębie oka;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;

- ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych;
- ⊗ częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki badań niezależnie od linii leczenia. Przyjęto założenie, że linia leczenia nie będzie miała wpływu na częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Przyjęcie takiego założenia umożliwia fakt, że w przypadku każdego z włączonych badań uwzględniony został wstępny okres badania (tzw. *run-in*).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT i NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W odniesieniu do negatywnych punktów końcowych (np. ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 12 tygodni parametr OR wyniósł 0,32 (95% CI: 0,10; 1,01), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej mirabegronem stanowi 32% tej szansy w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,02 (95% CI: -0,04; -0,001), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 2% niższe w grupie leczonej MIR niż w grupie PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 50 (95% CI: 25; 1 000), co oznacza, że należy poddać 50 chorych leczeniu mirabegronem zamiast placebo, aby uniknąć wystąpienia jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w czasie 12 tygodni.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

11.1. Zgony

Analiza wyników badań *ARIES*, *SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.1.

Tabela 20.

Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES (Nitti 2013a)</i>	Zgony*	0 (0,0)	442	1 (0,2)	453	0,14 (0,003; 6,99)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>		0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy		0 (0,0)	899	1 (0,1)	913	Peto OR 0,14 (0,00; 6,99)	-0,00 (-0,01; 0,002)	NIE
<i>Nitti 2013c</i>		0 (0,0)	1 375	1 (0,1)	1 380	0,14 (0,003; 6,85)	-0,00 (-0,003; 0,001)	NIE

*w publikacji *Nitti 2013c*, skumulowany wynik dot. zgonów na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*;

Źródło: opracowanie własne

11.2. Działania niepożądane

11.2.1. Działania niepożądane ogółem

Metaanaliza wyników badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *DRAGON*, *SCORPIO*, *SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni obserwacji.

Różnic znamienych statystycznie nie wykazano również w ramach częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni, ocenianych w ramach metaanalizy badań *SYMPHONY* i *Yamaguchi 2014* oraz oddzielnie analizowanego badania *Nitti 2013c*.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.2.1.

Tabela 21.

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Raport STA 2013*), *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*), *Nitti 2013c*, *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (Raport STA 2013)	Działania niepożądane ogółem	80 (18,1)	442	66 (14,6)	453	1,30 (0,91; 1,85)	0,04 (-0,01; 0,08)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Raport STA 2013)		76 (17,3)	440	77 (17,8)	433	0,97 (0,68; 1,37)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE
<i>DRAGON</i> (Chapple 2013b)		38 (22,5)	169	26 (15,4)	169	1,60 (0,92; 2,77)	0,07 (-0,01; 0,15)	NIE
<i>SCORPIO</i> (Raport STA 2013)		100 (20,3)	493	89 (18,0)	494	1,16 (0,84; 1,59)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)		15 (19,2)	78	14 (17,3)	81	1,14 (0,51; 2,55)	0,02 (-0,10; 0,14)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		93 (24,5)	379	91 (24,0)	379	1,03 (0,74; 1,43)	0,01 (-0,06; 0,07)	NIE
Wynik metaanalizy		402 (20,1)	2 001	363 (18,1)	2 009	1,14 (0,97; 1,33)	0,02 (-0,004; 0,04)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Ciężkie działania niepożądane ogółem	0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy		0 (0,0)	457	0 (0,0)	460	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Nitti 2013c</i>	Ciężkie działania niepożądane* ogółem	7 (0,5)	1 375	6 (0,4)	1 380	1,17 (0,39; 3,50)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE

*wynik przedstawia skumulowane dane na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*; nie wykonywano metaanalizy z wynikami z badań *SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014* ze względu na brak możliwości przyporządkowania wag badaniom uwzględnionym w publikacji *Nitti 2013c*;

Źródło: opracowanie własne

11.2.2. Zaburzenia psychiczne

W badaniu *DRAGON* w czasie 12 tygodni w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń psychicznych, w związku z czym różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 12 tygodni na podstawie badania DRAGON (publikacja Chapple 2013b)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaburzenia psychiczne ogółem	0 (0,0)	169	0 (0,0)	169	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.2.3. Zaburzenia układu nerwowego

Na podstawie analizy wyników badania DRAGON nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy MIR i PLC w stosunku do częstości występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz częstości występowania zawrotów głowy w czasie 12 tygodni.

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy MIR i PLC wykazała również metaanaliza wyników badań ARIES, CAPRICORN, DRAGON i SCORPIO w przypadku częstości występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.2.3.

Tabela 23.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Raport STA 2013), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013), DRAGON (publikacja Chapple 2013b) oraz SCORPIO (publikacja Raport STA 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	10 (5,9)	169	6 (3,6)	169	1,71 (0,61; 4,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
ARIES (Raport STA 2013)	Ból głowy	11 (2,5)	442	3 (0,7)	453	3,83 (1,06; 13,82)	0,02 (0,002; 0,03)	50 (33; 500)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		4 (0,9)	440	9 (2,1)	433	0,43 (0,13; 1,41)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE
DRAGON (Chapple 2013b)		5 (3,0)	169	4 (2,4)	169	1,26 (0,33; 4,77)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
SCORPIO (Raport STA 2013)		13 (2,6)	493	6 (1,2)	494	2,20 (0,83; 5,84)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Wynik metaanalizy</i>		33 (2,1)	1 544	22 (1,4)	1 549	1,47 (0,60; 3,62)*	0,01 (-0,01; 0,02)*	n/d	NIE
<i>DRAGON (Chapple 2013b)</i>	Zawroty głowy (ang. dizziness)	6 (3,6)	169	1 (0,6)	169	6,18 (0,74; 51,93)	0,03 (-0,0006; 0,06)	n/d	NIE

*w ramach analizy homogeniczności wykazano, że badania są homogeniczne w związku z czym zgodnie z przyjętymi założeniami wynik przedstawiono metodą efektów losowych;
Źródło: opracowanie własne

11.2.4. Zaburzenia w obrębie oka

W wyniku analizy statystycznej przeprowadzonej w odniesieniu do zaburzeń w obrębie oka ogółem w czasie 12 tygodni nie stwierdzono istotnie statystycznie wyższej częstości jego występowania w żadnej z ocenianych grup.

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni na podstawie badania DRAGON (publikacja Chapple 2013b)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>DRAGON (Chapple 2013b)</i>	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	2 (1,2)	169	3 (1,8)	169	0,66 (0,11; 4,02)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.2.5. Zaburzenia serca

Wyniki dotyczące występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni oceniono na podstawie danych z badań DRAGON i Yamaguchi 2014.

Różnicę istotną statystycznie na korzyść PLC wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń serca ogółem, przy czym należy podkreślić, że dane dla zaburzeń serca ogółem przedstawiono wyłącznie w jednym z badań randomizowanych. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni na podstawie badań DRAGON (publikacja Chapple 2013b) oraz Yamaguchi 2014

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaburzenia serca ogółem	7 (4,1)	169	1 (0,6)	169	7,26 (0,88; 59,66)	0,04 (0,004; 0,07)	25 (14; 250)	TAK
Yamaguchi 2014	Arytmia nadkomorowa	0 (0,0)	379	1 (0,3)	379	0,14 (0,003; 6,82)	-0,00 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	Blok lewej odnogi pęczka Hisa	0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	0 (0,0)	379	1 (0,3)	379	0,14 (0,003; 6,82)	-0,00 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
	Palpitacje	1 (0,3)	379	0 (0,0)	379	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
	Zaburzenia rytmu zatokowego	1 (0,3)	379	0 (0,0)	379	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
	Dodatkowe skurcze nadkomorowe	2 (0,5)	379	3 (0,8)	379	0,66 (0,11; 4,00)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Dodatkowe skurcze komorowe	0 (0,0)	379	2 (0,5)	379	0,13 (0,01; 2,16)	-0,01 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
	Tachykardia	1 (0,3)	379	0 (0,0)	379	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
	Uderzenia gorąca	0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.2.6. Zaburzenia naczyniowe

Analiza wyników dotyczących częstości występowania zaburzeń naczyniowych ogółem oraz częstości występowania wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w czasie 12 tygodni nie wykazała różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami MIR oraz PLC.

Metaanaliza wyników badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* oraz *Yamaguchi 2014* także nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.2.2.

Tabela 26.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Raport STA 2013), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013), DRAGON (publikacja Chapple 2013b), SCORPIO (publikacja Raport STA 2013) oraz Yamaguchi 2014

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	4 (2,4)	169	4 (2,4)	169	1,00 (0,25; 4,07)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
ARIES (Raport STA 2013)	Nadciśnienie	14 (3,2)	442	17 (3,8)	453	0,84 (0,41; 1,72)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		31 (7,0)	440	23 (5,3)	433	1,35 (0,77; 2,36)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
SCORPIO (Raport STA 2013)		20 (4,1)	493	23 (4,7)	494	0,87 (0,47; 1,60)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Yamaguchi 2014		1 (0,3)	379	0 (0,0)	379	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		66 (3,8)	1 754	63 (3,6)	1 759	1,05 (0,74; 1,49)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Yamaguchi 2014		Wzrost ciśnienia tętniczego	0 (0,0)	379	1 (0,3)	379	0,14 (0,003; 6,82)	-0,00 (-0,01; 0,005)	n/d

Źródło: opracowanie własne

11.2.7. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W wyniku analizy statystycznej częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami zarówno w odniesieniu do częstości występowania tych zaburzeń ogółem, jak i w stosunku do poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.2.4.

Tabela 27.
Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań DRAGON (publikacja Chapple 2013b), SCORPIO (publikacja Raport STA 2013) oraz Yamaguchi 2014

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	14 (8,3)	169	9 (5,3)	169	1,61 (0,68; 3,82)	0,03 (-0,02; 0,08)	NIE
DRAGON (Chapple 2013b)	Zaparcia*	4 (2,4)	169	2 (1,2)	169	2,02 (0,37; 11,20)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Yamaguchi 2014		13 (3,4)	379	10 (2,6)	379	1,31 (0,57; 3,03)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Wynik metaanalizy		17 (3,1)	548	12 (2,2)	548	1,43 (0,68; 3,03)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
DRAGON (Chapple 2013b)		Suchość w jamie ustnej**	3 (1,8)	169	3 (1,8)	169	1,00 (0,20; 5,03)	0,00 (-0,03; 0,03)
SCORPIO (Raport STA 2013)	9 (1,8)		493	9 (1,8)	494	1,00 (0,39; 2,55)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Yamaguchi 2014	10 (2,6)		379	11 (2,9)	379	0,91 (0,38; 2,16)	-0,00 (-0,03; 0,02)	NIE
Wynik metaanalizy	22 (2,1)		1 041	23 (2,2)	1 042	0,96 (0,53; 1,73)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Yamaguchi 2014	Pragnienie	0 (0,0)	379	2 (0,5)	379	0,13 (0,01; 2,16)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
DRAGON (Chapple 2013b)	Niestrawność	1 (0,6)	169	1 (0,6)	169	1,00 (0,06; 16,12)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
DRAGON (Chapple 2013b)	Nudności	2 (1,2)	169	2 (1,2)	169	1,00 (0,14; 7,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*w publikacji Nitti 2014, skumulowany wynik częstości występowania zaparć na podstawie badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO dla grupy MIR = 11/1375 (0,8%), dla grupy PLC = 17/1380 (1,2%) – nie stwierdzono różnic co do istotności statystycznej względem wyniku uzyskanego na podstawie metaanalizy wyników z badań DRAGON i Yamaguchi 2014;

**w publikacji Nitti 2013c, skumulowany wynik częstości suchości w jamie ustnej na podstawie badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO dla grupy MIR = 13/1375 (0,9%), dla grupy PLC = 22/1380 (1,6%) – nie stwierdzono różnic co do istotności statystycznej względem wyniku uzyskanego na podstawie metaanalizy wyników z badań DRAGON, SCORPIO i Yamaguchi 2014; działania niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem, zgodnie z oceną badacza lub dane, w których brakowało informacji dotyczących związku z leczeniem; Źródło: opracowanie własne

11.2.8. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Na podstawie wyników badania *CAPRICORN* wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC w odniesieniu do częstości występowania zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni oraz częstości występowania objętości moczu zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 tygodni na podstawie badania *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*)

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>CAPRICORN</i> (<i>Herschorn 2013</i>)	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	440	1 (0,2)	433	0,13 (0,003; 6,71)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
	Objętość moczu zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty	1 (0,2)	440	2 (0,5)	433	0,49 (0,04; 5,43)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.2.9. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu *DRAGON* oceniano także częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni.

W wyniku analizy nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi żadnej z grup.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni na podstawie badań *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>DRAGON</i> (<i>Chapple 2013b</i>)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 (3,6)	169	2 (1,2)	169	3,07 (0,61; 15,45)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.2.10. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych analizowano w czasie 12 tygodni na podstawie badań *DRAGON* oraz *Yamaguchi 2014*.

Dla żadnego z analizowanego w obrębie niniejszej kategorii zaburzenia nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi grupami chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.2.5.

Tabela 30.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*) oraz *Yamaguchi 2014*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>DRAGON</i> (<i>Chapple 2013b</i>)	Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	4 (2,4)	169	9 (5,3)	169	0,43 (0,13; 1,43)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>	Wzrost aminotransferazy alaninowej	9 (2,4)	379	5 (1,3)	379	1,82 (0,60; 5,48)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>	Wzrost aminotransferazy asparaginowej	6 (1,6)	379	6 (1,6)	379	1,00 (0,32; 3,13)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>	Wzrost fosfokinazy kreatyninowej we krwi	10 (2,6)	379	14 (3,7)	379	0,71 (0,31; 1,61)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>DRAGON</i> (<i>Chapple 2013b</i>)	Podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy	0 (0,0)	169	2 (1,2)	169	0,13 (0,01; 2,16)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>		15 (4,0)	379	9 (2,4)	379	1,69 (0,73; 3,92)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
Wynik metaanalizy		15 (2,7)	548	11 (2,0)	548	1,36 (0,63; 2,94)	0,00 (-0,03; 0,03)*	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>	Wzrost fosfatazy alkalicznej we krwi	10 (2,6)	379	10 (2,6)	379	1,00 (0,41; 2,43)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>	Nieprawidłowy załamek T	0 (0,0)	379	0 (0,0)	379	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>Yamaguchi 2014</i>	Wzrost tętna	1 (0,3)	379	0 (0,0)	379	7,39 (0,15; 372,38)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE

*wyniki uzyskane w wyniku obliczeń metodą efektów losowych. Nie zidentyfikowano przyczyny heterogeniczności wyników w braku homogeniczności badań;

Źródło: opracowanie własne

11.3. Zdarzenia niepożądane

11.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W wyniku analizy statystycznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o nasileniu ciężkim, umiarkowanym oraz łagodnym³⁵ w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.3.1.

Tabela 31.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Raport STA 2013), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013 i Raport STA 2013), DRAGON (publikacja Raport STA 2013), Nitti 2014, SCORPIO (publikacja Khullar 2013a i Raport STA 2013), SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) oraz Yamaguchi 2014

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
ARIES (Raport STA 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem	228 (51,6)	442	227 (50,1)	453	1,06 (0,82; 1,38)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		208 (47,3)	440	217 (50,1)	433	0,89 (0,68; 1,16)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
DRAGON (Raport STA 2013)		74 (43,8)	169	73 (43,2)	169	1,02 (0,67; 1,57)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
SCORPIO (Khullar 2013a)		211 (42,8)	493	214 (43,3)	494	0,98 (0,76; 1,26)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)		41 (52,6)	78	32 (39,5)	81	1,70 (0,90; 3,18)	0,13 (-0,02; 0,28)	n/d	NIE
Yamaguchi 2014		281 (74,1)	379	292 (77,0)	379	0,85 (0,61; 1,19)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		1 043 (52,1)	2 001	1 055 (52,5)	2 009	0,98 (0,87; 1,12)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

³⁵ Ciężkie zdarzenie/działanie niepożądane obejmuje takie wydarzenia jak zgon, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną. Z kolei zdarzenie/działanie niepożądane o ciężkim nasileniu odnosi się to zdarzeń/działań, które odnotowano z nasileniem większym niż łagodne lub umiarkowane;

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>ARIES</i> (Raport STA 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11 (2,5)	442	9 (2,0)	453	1,26 (0,52; 3,07)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Raport STA 2013)		4 (0,9)	440	12 (2,8)	433	0,32 (0,10; 1,01)	-0,02 (-0,04; -0,001)	50 (25; 1 000)	TAK
<i>DRAGON</i> (Raport STA 2013)		1 (0,6)	169	1 (0,6)	169	1,00 (0,06; 16,12)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SCORPIO</i> (Raport STA 2013)		14 (2,8)	493	8 (1,6)	494	1,78 (0,74; 4,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)		2 (2,6)	78	0 (0,0)	81	7,78 (0,48; 125,53)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>Yamaguchi</i> 2014		3 (0,8)	379	4 (1,1)	379	0,75 (0,17; 3,36)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		35 (1,7)	2 001	34 (1,7)	2 009	1,04 (0,65; 1,66)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (ogółem)	8 (1,8)	440	16 (3,7)	433	0,48 (0,20; 1,14)	-0,02 (-0,04; 0,003)	n/d	NIE
<i>Nitti</i> 2014	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu*	48 (3,5)	1 375	52 (3,8)	1 380	0,92 (0,62; 1,38)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>Nitti</i> 2014	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu*	238 (17,3)	1 375	241 (17,5)	1 380	0,99 (0,81; 1,20)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>Nitti</i> 2014	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu*	361 (26,3)	1 375	365 (26,4)	1 380	0,99 (0,84; 1,17)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

*wynik przedstawia skumulowane dane z badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*;
Źródło: opracowanie własne

11.3.2. Zakażenia i infestacje

Ocena częstości występowania zakażeń dróg moczowych, zakażeń dróg moczowych wywołanych bakterią z rodzaju *Escherichia*, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia zatok w czasie 12 tygodni wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC.

Znamienną statystycznie różnicę na korzyść PLC wykazano natomiast w ramach metaanalizy danych dotyczących częstości występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 12 tygodni. Należy natomiast zwrócić uwagę, że w żadnym z włączonych do metaanalizy badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy MIR i PLC w związku z czym uzyskany w rezultacie przeprowadzenia metaanalizy wynik należy traktować z ostrożnością.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.3.2.

Tabela 32.

Częstość występowania zakażeń i infekcji w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Nitti 2013a) CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013), SCORPIO (publikacja Khullar 2013a) oraz SYMPHONY (publikacja Abrams 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
ARIES (Nitti 2013a)	Zakażenie dróg moczowych	12 (2,7)	442	8 (1,8)	453	1,55 (0,63; 3,83)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		21 (4,8)	440	10 (2,3)	433	2,12 (0,99; 4,56)	0,02 (0,0002; 0,05)	50 (20; 5000)	TAK
SCORPIO (Khullar 2013a)		7 (1,4)	493	7 (1,4)	494	1,00 (0,35; 2,88)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)		2 (2,6)	78	3 (3,7)	81	0,68 (0,11; 4,21)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		42 (2,9)	1 453	28 (1,9)	1 461	1,52 (0,94; 2,47)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)	Zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodzaju Escherichia	2 (2,6)	78	2 (2,5)	81	1,04 (0,14; 7,57)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Zapalenie nosogardzieli	15 (3,4)	442	13 (2,9)	453	1,19 (0,56; 2,53)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		25 (5,7)	440	14 (3,2)	433	1,80 (0,92; 3,52)	0,02 (-0,003; 0,05)	n/d	NIE
SCORPIO (Khullar 2013a)		14 (2,8)	493	8 (1,6)	494	1,78 (0,74; 4,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)		5 (6,4)	78	2 (2,5)	81	2,71 (0,51; 14,38)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		59 (4,1)	1 453	37 (2,5)	1 461	1,63 (1,07; 2,47)	0,02 (0,002; 0,03)	50 (33; 500)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	12 (2,7)	442	12 (2,6)	453	1,03 (0,46; 2,31)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)		7 (1,6)	440	8 (1,8)	433	0,86 (0,31; 2,39)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy		19 (2,2)	882	20 (2,3)	886	0,96 (0,51; 1,81)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Zapalenie zatok	9 (2,0)	442	10 (2,2)	453	0,92 (0,37; 2,29)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.3.3. Zaburzenia układu immunologicznego

Metaanaliza danych zarejestrowanych w ramach badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* w odniesieniu do częstości występowania nadwrażliwości (ang. *hypersensitivity*) wykazała brak istotnych różnic pomiędzy MIR i PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.3.3.

Tabela 33.

Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (Raport STA)	Nadwrażliwość (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)*	16 (3,6)	442	23 (5,1)	453	0,70 (0,37; 1,35)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Raport STA)		13 (3,0)	440	15 (3,5)	433	0,85 (0,40; 1,80)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>SCORPIO</i> (Raport STA)		22 (4,5)	493	16 (3,2)	494	1,40 (0,72; 2,69)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Wynik metaanalizy		51 (3,7)	1 375	54 (3,9)	1 380	0,95 (0,64; 1,40)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE

*zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Źródło: opracowanie własne

11.3.4. Zaburzenia układu nerwowego

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania bólu głowy, omdleń/ataków oraz zawrotów głowy w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.3.4.

Tabela 34.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacje Nitti 2013a i Raport STA 2013), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013) oraz SCORPIO (publikacje Khullar 2013a i Raport STA 2013) oraz SYMPHONY (publikacja Abrams 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
ARIES (Nitti 2013a)	Ból głowy	14 (3,2)	442	9 (2,0)	453	1,61 (0,69; 3,77)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		12 (2,7)	440	19 (4,4)	433	0,61 (0,29; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
SCORPIO (Khullar 2013a)		18 (3,7)	493	14 (2,8)	494	1,30 (0,64; 2,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)		1 (1,3)	78	2 (2,5)	81	0,51 (0,05; 5,77)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
Wynik metaanalizy		45 (3,1)	1 453	44 (3,0)	1 461	1,03 (0,67; 1,56)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Nitti 2013c	Ból głowy* (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania)**	47 (4,3)	1375	43 (3,1)	1380	1,10 (0,72; 1,68)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
ARIES (Raport STA 2013)	Omdlenie/atak (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania**)	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		0 (0,0)	440	2 (0,5)	433	0,13 (0,01; 2,13)	-0,00 (-0,01; 0,003)	NIE
SCORPIO (Raport STA 2013)		0 (0,0)	493	0 (0,0)	494	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Wynik metaanalizy		0 (0,0)	1 375	2 (0,1)	1 380	Peto OR 0,13 (0,01; 2,13)	-0,00 (-0,004; 0,001)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)	Zawroty głowy	4 (0,9)	440	2 (0,5)	433	1,98 (0,36; 10,85)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)		0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Wynik metaanalizy		4 (0,8)	518	2 (0,4)	514	1,98 (0,36; 10,85)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*w publikacji Nitti 2013c, skumulowany wynik dotyczący bólu głowy obliczono na podstawie badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO;

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Źródło: opracowanie własne

11.3.5. Zaburzenia w obrębie oka

Na podstawie publikacji *Abrams 2014* do badania *SYMPHONY* nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania niewyraźnego widzenia w czasie 12 tygodni.

Podobnie na podstawie wyniku z badania *Nitti 2014* nie zarejestrowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami MIR oraz PLC w odniesieniu do częstości występowania jaskry, jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12-tygodniowej obserwacji.

Tabela 35.

Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2014* oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)	Niewyraźne widzenie	1 (1,3)	78	0 (0,0)	81	7,68 (0,15; 387,26)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<i>Nitti 2014</i>	Jaska (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania)*, **	1 (0,1)	1 375	0 (0,0)	1 380	7,42 (0,15; 373,74)	0,00 (-0,001; 0,003)	NIE

*raportowane jako zdarzenie o umiarkowanym nasileniu, nie wymagające przerwania uczestnictwa w badaniu; w publikacji *Nitti 2014*, skumulowany wynik częstości jaskry przedstawiono na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*;

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Źródło: opracowanie własne

11.3.6. Zaburzenia serca

Analiza częstości występowania zaburzeń serca przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC w stosunku do częstości występowania żadnego z ocenianych zdarzeń analizowanych w ramach tej kategorii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.3.5.

Tabela 36.

Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Tachykardia**	6 (1,4)	442	2 (0,4)	453	3,10 (0,62; 15,46)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (<i>Herschorn 2013</i>)		7 (1,6)	440	4 (0,9)	433	1,73 (0,50; 5,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)*		2 (2,6)	78	1 (1,2)	81	2,11 (0,19; 23,70)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
Wynik metaanalizy		15 (1,6)	960	7 (0,7)	967	2,17 (0,88; 5,35)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Arytmia serca (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania***)	9 (2,0)	442	4 (0,9)	453	2,33 (0,71; 7,63)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (<i>Herschorn 2013</i>)		13 (3,0)	440	11 (2,5)	433	1,17 (0,52; 2,64)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>SCORPIO</i> (<i>Khullar 2013a</i>)		11 (2,2)	493	5 (1,0)	494	2,23 (0,77; 6,47)	0,01 (-0,004; 0,03)	NIE
Wynik metaanalizy		33 (2,4)	1 375	20 (1,4)	1 380	1,67 (0,95; 2,92)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Tachykardia komorowa	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (<i>Herschorn 2013</i>)	Zdarzenia proarytmiczne	0 (0,0)	440	0 (0,0)	433	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>SCORPIO</i> (<i>Khullar 2013a</i>)	Klinicznie istotne migotanie przedsionków	2 (0,4)	493	1 (0,2)	494	2,01 (0,18; 22,22)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Migotanie przedsionków	1 (0,2)	442	0 (0,0)	453	7,58 (0,15; 381,88)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Migotanie komór	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i>	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

*tachykardię jako zdarzenie niepożądane odnotowywano w przypadku gdy średnie tętno spoczynkowe, mierzone przez chorego w domu w ciągu trzech dni poprzedzających było wyższe niż 100 uderzeń na minutę (w pomiarze z rana, wieczora lub z obu pomiarów) lub jeśli chory miał spoczynkowe tętno powyżej 100 uderzeń na minutę w czasie wizyty w ośrodku badania;

**w publikacji *Nitti 2013c*, skumulowany wynik dot. tachykardii na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* dla grupy MIR= 52/1 375 (3,8%), dla grupy PLC = 43/1 380 (3,1%) – nie stwierdzono różnic co do istotności statystycznej względem wyniku uzyskanego na podstawie metaanalizy wyników dla badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SYMPHONY*;

***zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie badania *SYMPHONY* oceniano również średnią zmianę wartości odstępu QTc w czasie 12 tygodni. Wykazano, iż różnica między porównywanymi grupami nie była statystycznie istotna.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Średnia zmiana wartości odstępu QTc w czasie 12 tygodni na podstawie badania *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)	Zmiana wartości QTcF (względem wartości wyjściowej)	1,2 (13,4)	78	2,7 (11,9)	81	-1,50 (-5,44; 2,44)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.3.7. Zaburzenia naczyniowe

Stwierdzono brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem częstości występowania nadciśnienia (w tym również ocenianego jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania), ciężkiego nadciśnienia oraz zmian ciśnienia tętniczego zależnych od dawki leku w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunkach w załączniku 23.3.6.

Tabela 38.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Nadciśnienie	27 (6,1)	442	30 (6,6)	453	0,92 (0,54; 1,57)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (<i>Herschorn 2013</i>)		47 (10,7)	440	37 (8,5)	433	1,28 (0,81; 2,01)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
<i>SCORPIO</i> (<i>Khullar 2013a</i>)		29 (5,9)	493	38 (7,7)	494	0,75 (0,45; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)*		11 (14,1)	78	7 (8,6)	81	1,74 (0,64; 4,73)	0,05 (-0,04; 0,15)	NIE
Wynik metaanalizy		114 (7,8)	1 453	112 (7,7)	1 461	1,02 (0,78; 1,34)	-0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>ARIES</i> (Raport STA 2013)	Nadciśnienie (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania**)	33 (7,5)	442	32 (7,1)	453	1,06 (0,64; 1,76)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)		49 (11,1)	440	37 (8,5)	433	1,34 (0,86; 2,10)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
<i>SCORPIO</i> (Raport STA 2013)		38 (7,7)	493	46 (9,3)	494	0,81 (0,52; 1,27)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE
Wynik metaanalizy		120 (8,7)	1 375	115 (8,3)	1 380	1,05 (0,80; 1,37)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)		Ciężkie nadciśnienie	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Zależne od dawki zmiany ciśnienia tętniczego	0 (0,0)	442	(0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

*nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane odnotowywano w przypadku gdy spełniono jedno z następujących kryteriów: a) średnie skurczowe ciśnienie krwi co najmniej 140 mmHg i/lub średnie rozkurczowe ciśnienie krwi co najmniej 90 mmHg w czasie dwóch kolejnych wizyt po trzeciej wizycie lub od pomiaru wyjściowego u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie skurczowe poniżej 140 mmHg oraz średnie ciśnienie rozkurczowe poniżej 90 mmHg); b) wzrost średniego skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego o 10 mmHg w czasie dwóch kolejnych wizyt w porównaniu z trzecią wizytą lub z pomiarem wyjściowym u chorych z nadciśnieniem; c) rozpoczęcie terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi lub zwiększenie ich dawki;

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Źródło: opracowanie własne

W ramach zaburzeń naczyniowych analizowano również średnią zmianę ciśnienia tętniczego oraz średnią zmianę tętna względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni badania.

Analiza przeprowadzona na podstawie publikacji *Nitti 2013c*, zawierającej skumulowany wynik 3 badań randomizowanych (*ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*), wykazała, że w odniesieniu do zmiany ciśnienia tętniczego zarówno w pomiarach przed, jak i po południu nie wykazano pomiędzy grupami różnic istotnych statystycznie.

Natomiast w odniesieniu do wyników z badania *SYMPHONY* istotne statystycznie różnice średnich na korzyść PLC wykazano w pomiarach ciśnienia rozkurczowego przed i po południu oraz ciśnienia skurczowego bez podziału ze względu na porę dnia.

Należy podkreślić, że ze względu na sposób prezentacji wyników w publikacji *Nitti 2013c* (jedynie w postaci skumulowanej), braku wyników dla analizowanych w niniejszym podrozdziale punktów końcowych w poszczególnych badaniach pierwotnych oraz ograniczenie wynikające z metodyki przeprowadzania metaanaliz, odstąpiono od przeprowadzenia ich *de novo*, tj. łącznie dla badań *ARIES*, *CAPRICORN*, *SCORPIO* oraz *SYMPHONY*.

Należy szczególnie podkreślić, że istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami stwierdzono na podstawie wyników pojedynczego badania, podczas gdy wyniki skumulowane uzyskane z badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* nie wskazały na znamienne statystycznie różnice pomiędzy MIR i PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarach przed i po południu względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *Nitti 2013c oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Nitti 2013c</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	0,8 (9,11)	1 327	0,2 (9,11)	1 329	0,60 (-0,09; 1,29)	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	0,4 (5,83)	1 327	0,0 (5,83)	1 329	0,40 (-0,04; 0,84)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	0,7 (8,16)	77	-0,5 (8,23)	80	1,20 (-1,36; 3,76]	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	0,8 (5,00)	77	-1,0 (5,01)	80	1,80 (0,23; 3,37)	TAK
<i>Nitti 2013c</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	1,1 (9,11)	1 327	0,6 (9,10)	1 326	0,50 (-0,19; 1,19)	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	0,7 (5,83)	1 327	0,4 (5,83)	1 326	0,30 (-0,14; 0,74)	NIE
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	1,3 (8,02)	76	-1,1 (7,96)	80	2,40 (-0,11; 4,91)	NIE
		Ciśnienie rozkurczowe	1,0 (5,32)	76	-0,9 (5,37)	80	1,90 (0,22; 3,58)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	0,7 (9,80)	78	-2,6 (9,81)	81	3,30 (0,25; 6,35)	TAK
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	0,3 (6,71)	78	-1,2 (6,66)	81	1,50 (-0,58; 3,58)	NIE

*badanie przedstawia skumulowane dane na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*; Źródło: opracowanie własne

Brak istotności statystycznej w różnicy wyników stwierdzono w stosunku do zmiany tętna w pomiarach przed i po południu oraz wyniku bez podziału ze względu na porę dnia w grupach MIR oraz PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Średnia zmiana tętna w pomiarach przed i po południu względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *Nitti 2013c** oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Nitti 2013c</i>	Zmiana tętna w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	1,4 (6,19)	1 327	0,4 (6,20)	1 329	1,00 (0,53; 1,47)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Zmiana tętna w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	1,5 (5,62)	77	0,0 (5,63)	80	1,50 (-0,26; 3,26)	NIE
<i>Nitti 2013c</i>	Zmiana tętna w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,6 (6,56)	1 327	-0,4 (6,55)	1 326	1,00 (0,50; 1,50)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Zmiana tętna w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,2 (6,28)	76	-0,6 (6,26)	80	0,80 (-1,17; 2,77)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (Abrams 2014)	Zmiana tętna (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	1,0 (7,68)	78	0,1 (7,65)	81	0,90 (-1,48; 3,28)	NIE

*badanie przedstawia wyniki skumulowane obliczone na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*; Źródło: opracowanie własne

11.3.8. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W wyniku oceny częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy MIR i PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.3.7.

Tabela 41.

Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Suchość w jamie ustnej	2 (0,5)	442	7 (1,5)	453	0,29 (0,06; 1,40)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (<i>Herschorn 2013</i>)		7 (1,6)	440	9 (2,1)	433	0,76 (0,28; 2,06)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>SCORPIO</i> (<i>Khullar 2013a</i>)		14 (2,8)	493	13 (2,6)	494	1,08 (0,50; 2,32)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)		4 (5,1)	78	3 (3,7)	81	1,41 (0,30; 6,49)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
Wynik metaanalizy		27 (1,9)	1 453	32 (2,2)	1 461	0,84 (0,50; 1,42)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SCORPIO</i> (<i>Khullar 2013a</i>)	Zaparcia	8 (1,6)	493	7 (1,4)	494	1,15 (0,41; 3,19)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)		3 (3,8)	78	0 (0,0)	81	7,88 (0,81; 76,91)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
Wynik metaanalizy		11 (1,9)	571	7 (1,2)	575	1,56 (0,62; 3,93)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<i>ARIES</i> (<i>Nitti 2013a</i>)	Biegunka	10 (2,3)	442	6 (1,3)	453	1,72 (0,62; 4,79)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (<i>Herschorn 2013</i>)	Nudności	6 (1,4)	440	10 (2,3)	433	0,58 (0,21; 1,62)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>Nitti 2013c</i>	Zaparcia*	22 (1,6)	1 375	20 (1,4)	1 380	1,11 (0,60; 2,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)	Niestrawność	0 (0,0)	78	0 (0,0)	81	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*w publikacji *Nitti 2013c*, skumulowany wynik dot. zaparc przedstawił na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*;

Źródło: opracowanie własne

11.3.9. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Metaanaliza wyników badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MIR oraz PLC w zakresie częstości występowania zaburzeń czynności wątroby w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.3.8.

Tabela 42.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacje *Herschorn 2013* i *Raport STA 2013*) i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (<i>Raport STA 2013</i>)	Zaburzenia czynności wątroby (jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**)	6 (1,4)	442	5 (1,1)	453	1,23 (0,37; 4,07)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (<i>Raport STA 2013</i>)		4 (0,9)*	440	5 (1,2)*	433	0,79 (0,21; 2,94)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>SCORPIO</i> (<i>Raport STA 2013</i>)		11 (2,2)	493	7 (1,4)	494	1,59 (0,61; 4,13)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Wynik metaanalizy		21 (1,5)	1 375	17 (1,2)	1 380	1,24 (0,65; 2,37)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*w badaniu punkt ten przedstawiono jako hepatotoksyczność;

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Źródło: opracowanie własne

11.3.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość występowania bólu pleców oceniano w czasie 12 tygodni na podstawie wyników badania *CAPRICORN* oraz *Nitti 2014*. Analiza nie wskazała na znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy MIR i PLC.

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 12 tygodni na podstawie badań CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013) oraz Nitti 2014

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
CAPRICORN (Herschorn 2013)	Ból pleców	4 (0,9)	440	9 (2,1)	433	0,43 (0,13; 1,41)	-0,01 (-0,03; 0,004)	NIE
Nitti 2014	Ból pleców*	14 (1,0)	1 375	23 (1,7)	1 380	0,61 (0,31; 1,18)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE

*wynik przedstawia skumulowane dane z badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO;

Źródło: opracowanie własne

11.3.11. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Ocena częstości występowania wszystkich analizowanych punktów końcowych w ramach zaburzeń nerek i dróg moczowych wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy mirabegronem i placebo.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.3.9.

Tabela 44.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacje Nitti 2013a i Raport STA 2013), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013), SCORPIO (publikacje Khullar 2013a i Raport STA 2013) oraz publikacja Nitti 2013c

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
ARIES (Nitti 2013a)	Nagle zatrzymanie moczu	0 (0,0)	442	b/d	453	Nieosiągalne do obliczenia	Nieosiągalne do obliczenia	n/d
CAPRICORN (Herschorn 2013)	Nagle zatrzymanie moczu	0 (0,0)	440	0 (0,0)	433	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Objętość moczu zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty	0 (0,0)	442	b/d	453	Nieosiągalne do obliczenia	Nieosiągalne do obliczenia	n/d
SCORPIO (Khullar 2013a)	Objętość moczu zalegającego po mikcji powyżej 300 ml w czasie ostatniej wizyty	1 (0,2)	493	0 (0,0)	494	7,40 (0,15; 373,14)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Kliniczne istotne zmiany w ocenie czynności nerek	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013c</i>	Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji o co najmniej 150 ml (względem wartości wyjściowej)*	4 (0,3)	1375	10 (0,7)	1380	0,40 (0,13; 1,28)	-0,00 (-0,01; 0,001)	NIE
<i>ARIES (Raport STA 2013)</i>	Zatrzymanie moczu (jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania**)^	0 (0,0)	442	3 (0,7)	453	0,14 (0,01; 1,33)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
<i>CAPRICORN (Herschorn 2013)</i>		0 (0,0)	440	1 (0,2)	433	0,13 (0,003; 6,71)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>SCORPIO (Raport STA 2013)</i>		1 (0,2)	493	3 (0,6)	494	0,33 (0,03; 3,21)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>Wynik metaanalizy</i>		1 (0,1)	1 375	7 (0,5)	1 380	0,25 (0,05; 1,18)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE

*wynik przedstawia skumulowane dane na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO*;

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

^w publikacji *Nitti 2013c*, skumulowany wynik dot. zatrzymania moczu jako zdarzenia szczególnego zainteresowania na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* dla grupy MIR = 1/1375 (0,1%), dla grupy PLC = 7/1380 (0,5%) – stwierdzono różnice co do istotności statystycznej względem wyniku uzyskanego na podstawie metaanalizy danych z tych badań RD=-0,004 (CI 95%: -0,01; -0,0003). Zakłada się, że różnice wyników są skutkiem braku uwzględnienia wag poszczególnych badań w publikacji *Nitti 2013c*;

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, na podstawie badania *SYMPHONY* analizowano zmianę objętości moczu zalegającego po mikcji względem wartości wyjściowej w czasie 12 tygodni. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy mirabegronem i placebo.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli.

Tabela 45.

Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji w czasie 12 tygodni na podstawie badania *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SYMPHONY (Abrams 2014)</i>	Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji (względem wartości wyjściowej)	0,2 (21,7)	78	-1,4 (21,3)	81	1,60 (-5,09; 8,29)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.3.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość występowania grypy analizowano w czasie 12 tygodni na podstawie metaanalizy wyników z badań *SCORPIO* oraz *SYMPHONY*. Ocena nie wskazała na znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy MIR i PLC.

Isotnej statystycznie różnicy nie wykazano również w odniesieniu do częstości występowania zmęczenia w czasie 12 tygodni, które rejestrowano w ramach badania *SYMPHONY*.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.3.10.

Tabela 46.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni na podstawie badań *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>SCORPIO</i> (<i>Khullar 2013a</i>)	Grypa	11 (2,2)	493	8 (1,6)	494	1,39 (0,55; 3,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)		2 (2,6)	78	1 (1,2)	81	2,11 (0,19; 23,70)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
Wynik metaanalizy		13 (2,3)	571	9 (1,6)	575	1,46 (0,62; 3,45)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>SYMPHONY</i> (<i>Abrams 2014</i>)	Zmęczenie	0 (0,0)	78	1 (1,2)	81	0,14 (0,00; 7,08)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.3.13. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni jest porównywalna pomiędzy grupami. Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dodatkowo, w ramach badania *DRAGON* nie wykazano różnic pomiędzy grupami MIR oraz PLC w stosunku do odnotowanych parametrów EKG (w tym QTcF). Ponadto wzrost tętna w pomiarze przed i po południu w grupie MIR wyniósł odpowiednio 1,64 oraz 1,12 uderzeń na minutę i nie różnił się istotnie statystycznie od pomiarów w grupie PLC (nie przedstawiono danych umożliwiających przeprowadzenie obliczeń w ramach niniejszej analizy).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.3.11.

Tabela 47.

Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Nitti 2013a), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013), DRAGON (Chapple 2013b) oraz SCORPIO (publikacja Khullar 2013a)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
ARIES (Nitti 2013a)	Wydłużenie odstępu QTc	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)	Skorygowane wydłużenie odstępu QTc	0 (0,0)	440	0 (0,0)	433	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
ARIES (Raport STA 2013)	Częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> / wydłużenie odstępu QTc (jako zdarzenie szczególnego zainteresowania**)	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
CAPRICORN (Herschorn 2013)		0 (0,0)*	440	0 (0,0)*	433	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
SCORPIO (Raport STA 2013)		0 (0,0)	493	0 (0,0)	494	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Wynik metaanalizy		0 (0,0)	1 375	0 (0,0)	1 380	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,001; 0,001)	NIE
SCORPIO (Khullar 2013a)	Wydłużenie odstępu QTc lub jego następstwa	0 (0,0)	493	0 (0,0)	494	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
SYMPHONY (Abrams 2014)	Wydłużenie odstępu QT (na podstawie badania EKG)	0 (0,0)	78	1 (1,2)	81	0,14 (0,00; 7,08)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
DRAGON (Chapple 2013b)	Klinicznie istotne zmiany w parametrach laboratoryjnych	0 (0,0)	169	0 (0,0)	169	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Klinicznie istotne zmiany hematologiczne	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
ARIES (Nitti 2013a)	Klinicznie istotne zmiany w parametrach chemicznych surowicy krwi	0 (0,0)	442	0 (0,0)	453	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

*w badaniu CAPRICORN punkt przedstawiono jako skorygowane wydłużenie odstępu QTc;

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwe (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Źródło: opracowanie własne

11.3.14. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)

Wszystkie zgony oraz ciężkie zdarzenia o potencjalnej przyczynie sercowo-naczyniowej były oceniane przez niezależną komisję orzekania według kryteriów powikłań zakrzepowozatorowych (APTC/MACE, ang. *Antiplatelet Trialists' Collaboration/Major Adverse Cardiovascular Events*).

Metaanaliza wyników badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MIR oraz PLC w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 23.3.12.

Tabela 48.

Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARIES</i> (Nitti 2013a)	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0)	442	2 (0,4)	453	0,14 (0,01; 2,22)	-0,00 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>CAPRICORN</i> (Herschorn 2013)		0 (0,0)	440	2 (0,5)	433	0,13 (0,01; 2,13)	-0,00 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>SCORPIO</i> (Khullar 2013a)		0 (0,0)	493	0 (0,0)	494	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Wynik metaanalizy		0 (0,0)	1 375	4 (0,3)	1 380	Peto OR 0,14 (0,02; 0,96)	-0,00 (-0,01; 0,0003)	NIE

Źródło: opracowanie własne

11.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mirabegronu w podgrupach w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, której dokonano na podstawie analizy zbiorczej z badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Wagg 2014*) oceniono również częstość zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w podeszłym wieku (≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat).

Oceny bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek dokonano w odniesieniu do:

- ⊗ częstości występowania zdarzeń i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ⊗ częstości występowania zakażeń i infestacji;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń układu nerwowego;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń naczyniowych;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- ⊗ częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

W wyniku analizy statystycznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obydwu podgrupach wiekowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MIR oraz PLC w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych we wszystkich analizowanych kategoriach w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w starszym wieku (co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat) w czasie 12 tygodni na podstawie badania Wagg 2014

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem									
Wagg 2014	Zdarzenia niepożądane ogółem	≥65 lat	258 (50,2)	514	254 (48,8)	521	1,06 (0,83; 1,35)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
		≥75 lat	77 (50,0)	154	77 (49,0)	157	1,04 (0,67; 1,62)	0,01 (-0,10; 0,12)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
Wagg 2014	Ciężkie zdarzenia niepożądane	≥65 lat	14 (2,7)	514	15 (2,9)	521	0,94 (0,45; 1,98)	-0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		≥75 lat	5 (3,2)	154	3 (1,9)	157	1,72 (0,40; 7,34)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
Zakażenia i infestacje									
Wagg 2014	Zakażenie dróg moczowych	≥65 lat	16 (3,1)	514	15 (2,9)	521	1,08 (0,53; 2,22)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		≥75 lat	3 (1,9)	154	3 (1,9)	157	1,02 (0,20; 5,13)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	Zapalenie nosogardzieli	≥65 lat	21 (4,1)	514	13 (2,5)	521	1,66 (0,82; 3,36)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	i	≥75 lat	4 (2,6)	154	2 (1,3)	157	2,07 (0,37; 11,45)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
Wagg 2014	Ból głowy	≥65 lat	14 (2,7)	514	9 (1,7)	521	1,59 (0,68; 3,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		≥75 lat	4 (2,6)	154	0 (0,0)	157	7,68 (1,07; 55,08)	0,03 (-0,002; 0,05)	NIE
	Zawroty głowy	≥65 lat	9 (1,8)	514	8 (1,5)	521	1,14 (0,44; 2,99)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		≥75 lat	2 (1,3)	154	1 (0,6)	157	2,05 (0,18; 22,87)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
Wagg 2014	Nadciśnienie	≥65 lat	51 (9,9)	514	44 (8,4)	521	1,19 (0,78; 1,82)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		≥75 lat	21 (13,6)	154	15 (9,6)	157	1,49 (0,74; 3,02)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe									
Wagg 2014	Suchość w jamie ustnej	≥65 lat	9 (1,8)	514	8 (1,5)	521	1,14 (0,44; 2,99)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		≥75 lat	4 (2,6)	154	0 (0,0)	157	7,68 (1,07; 55,08)	0,03 (-0,002; 0,05)	NIE
	Zaparcia	≥65 lat	7 (1,4)	514	8 (1,5)	521	0,89 (0,32; 2,46)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
		≥75 lat	2 (1,3)	154	5 (3,2)	157	0,40 (0,08; 2,09)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Wagg 2014	Ból kończyn	≥65 lat	7 (1,4)	514	8 (1,5)	521	0,89 (0,32; 2,46)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
		≥75 lat	4 (2,6)	154	1 (0,6)	157	4,16 (0,46; 37,65)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE

Źródło: opracowanie własne

12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa MIR w porównaniu z PLC na podstawie badań randomizowanych

Bezpieczeństwo mirabegronu względem placebo porównano na podstawie wyników sześciu randomizowanych badań – *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*). Dodatkowo do analizy włączono publikację *Wagg 2014* zawierającą wyniki w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat.

Analizę przeprowadzono dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania MIR w porównaniu z PLC oceniono według zaleceń GRADE [4].

Szczegółowy opis dotyczący badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* zamieszczono w rozdziale dotyczącym podsumowania oceny skuteczności (rozdział 10.). Analiza metodyki pozostałych badań (*DRAGON*, *SYMPHONY* oraz *Yamaguchi 2014*) nie wykazała ograniczeń mogących istotnie wpływać na jakość wyników tych badań. Wszystkie są badaniami randomizowanymi, z podwójnym zaślepieniem, w których utrata chorych była dobrze udokumentowana. Jedynie w badaniu *DRAGON* nie przedstawiono opisu metody randomizacji.

Skumulowane dane przedstawione w ramach *Raportu STA 2013* oraz w ramach badań *Nitti 2013c*, *Nitti 2014* oraz *Wagg 2014* mają ograniczenie polegające na braku możliwości przeprowadzenia oceny homogeniczności (w publikacjach tych przedstawiano skumulowany wynik z kilku badań RCT, bez przedstawienia danych cząstkowych z każdego z nich), dlatego też ich jakość została oceniona jako średnia.

Jakość danych oceniono jako średnią również w przypadku heterogenicznych wyników badań randomizowanych włączonych do metaanaliz, gdy nie zidentyfikowano przyczyny jej powstania, natomiast stwierdzono, że nie wynika ona z braku homogeniczności poddanych metaanalizie badań.

Nie obniżano jakości danych ze względu na fakt, iż wyniki dotyczą nie tylko chorych leczonych w II linii, gdyż nie ma znaczenia w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA [8].

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zgony, zdarzenia i działania niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Uzyskane wyniki wskazują, że w odniesieniu do częstości występowania znaczącej większości działań i zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w ramach badań, profil bezpieczeństwa MIR i PLC jest porównywalny. Istotne statystycznie różnice na korzyść placebo wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania zapalenia nosogardzieli, zaburzeń serca ogółem (na podstawie jednego badania), zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze przed i po południu oraz zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego.

Z kolei dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat w czasie 12 tygodni na podstawie publikacji *Wagg 2014* nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy MIR oraz PLC zarówno w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem), jak również we wszystkich poddanych analizie kategoriach zaburzeń. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa w podgrupach chorych są zbieżne z tymi, które opracowano na podstawie analizy wyników dla chorych biorących udział w badaniach ogółem.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa MIR względem PLC. Ze względu na fakt, iż w badaniach raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

Tabela 50.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania mirabegronu względem placebo w czasie 12 tygodni

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zgonów	3 (H) lub 3 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka/Średnia	Krytyczna
Działania niepożądane w czasie 12 tyg.								
Częstość występowania działań niepożądanych ogółem	6 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem	2 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń psychicznych ogółem	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	4 (nH)** lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń serca	1 (n/d)	n/d	n/d	Zaburzenia serca ogółem RD=0,04 (0,004; 0,07)	25 (14; 250)	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	4 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka/Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych	3 (H) lub 2 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka/Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych	2 (nH)*** lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Średnia	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane w czasie 12 tyg.								
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	6 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic (również w podgrupach chorych ≥ 65 i ≥ 75 r.ż.)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem	6 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic (również w podgrupach chorych ≥ 65 i ≥ 75 r.ż.)	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń o ciężkim nasileniu ogółem	2 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń o umiarkowanym nasileniu	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń o łagodnym nasileniu	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zakażeń i infekcji	4 (H) lub 2 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	Zapalenie nosogardzieli OR=1,63 (1,07; 2,47)	50 (33; 500)	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii Brak istotnych statystycznie różnic w podgrupach chorych ≥ 65 i ≥ 75 r.ż.	Wysoka/ Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego	3 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	4 (H) lub 3 (H) lub 2 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii. Brak istotnych statystycznie różnic w podgrupach chorych ≥ 65 i ≥ 75 r.ż.	Wysoka/ Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka	2 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka/ Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń serca	3 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka/ Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	4 (H) lub 3 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze przed południem MD=1,80 (0,23; 3,37) Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze po południu MD=1,90 (0,22; 3,58) Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego MD=3,30 (0,25; 6,35)	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. Brak istotnych statystycznie różnic w podgrupach chorych ≥65 i ≥75 r.ż.	Wysoka/ Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych	4 (H) lub 2 (nH)**** lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii. Brak istotnych statystycznie różnic w podgrupach chorych ≥ 65 i ≥ 75 r.ż.	Wysoka/Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	3 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej	2 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic. (również w podgrupach chorych ≥ 65 i ≥ 75 r.ż.).	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	3 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka/Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	2 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych	3 (H) lub 1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka/ Średnia	Krytyczna
Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych	3 (H)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników;

** nH: ból głowy raportowany jako działanie niepożądane w czasie 12 tyg.;

***nH: podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy raportowany jako działanie niepożądane w czasie 12 tyg.;

****nH: zaparcia raportowane jako zdarzenie niepożądane w czasie 12 tyg.;

Źródło: opracowanie własne

13. Ocena bezpieczeństwa mirabegronu u chorych z objawami LUTS/BOO

Ze względu na populację ocena bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo u chorych mężczyzn z objawami z dolnego odcinka dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) oraz przeszkodą podpęcherzową (ang. *bladder outlet obstruction*, BOO) została wykonana osobno, na podstawie badania randomizowanego *Nitti 2013b* [81] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni. Chorzy ci mogli mieć zespół pęcherza nadreaktywnego, jednak nie podano dokładnych informacji na ten temat. W badaniu jako dodatkowe punkty końcowe oceniano objawy OAB. Badanie to zostało również włączone w przeglądzie systematycznym *Rossanese 2014*, który dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu w leczeniu OAB (szczegółowy opis przeglądu przedstawiono w rozdziale 8.7), co wobec wątpliwości co do populacji docelowej analizowanej w badaniu *Nitti 2013b* stanowi argument za włączeniem go do niniejszego opracowania.

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych ogółem;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym:
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych;
 - ⊗ częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji wyników znajduje się w rozdziale 11., natomiast dokładny opis parametrów OR, RD, NNT, NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

13.1. Zgony

W badaniu *Nitti 2013b* w czasie 12 tygodni w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia zgonów, w związku z powyższym różnica pomiędzy MIR i PLC nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2013b*

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>	Zgony	0 (0,0)	70	0 (0,0)	65	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

13.2. Działania niepożądane

13.2.1. Działania niepożądane ogółem

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni obserwacji.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2013b*

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>	Działania niepożądane ogółem (w tym zdarzenia niepożądane o przypuszczalnym lub prawdopodobnym związku z leczeniem)	5 (7,1)	70	8 (12,3)	65	0,55 (0,17; 1,77)	-0,05 (-0,15; 0,05)	NIE

Źródło: opracowanie własne

13.3. Zdarzenia niepożądane

13.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Na podstawie oceny danych z badania *Nitti 2013b* wnioskowano o braku istotnych statystycznie różnic między grupą MIR a grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych w podziale na stopień nasilenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 12 tygodni.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2013b*

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	28 (40,0)	70	28 (43,1)	65	0,88 (0,44; 1,75)	-0,03 (-0,20; 0,14)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	16 (22,9)	70	17 (26,2)	65	0,84 (0,38; 1,84)	-0,03 (-0,18; 0,11)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	10 (14,3)	70	7 (10,8)	65	1,38 (0,49; 3,87)	0,04 (-0,08; 0,15)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	2 (2,9)	70	4 (6,2)	65	0,45 (0,08; 2,54)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	70	0 (0,0)	65	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

13.3.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W przypadku klinicznie istotnych zmian w parametrach hematologicznych w czasie 12 tygodni w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia wspomnianych zaburzeń, stąd różnica pomiędzy MIR i PLC nie była znamieną statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54.

Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany w parametrach hematologicznych w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2013b*

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>	Klinicznie istotna zmiana w parametrach hematologicznych (względem wartości wyjściowych)	0 (0,0)	70	0 (0,0)	65	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

13.3.3. Zaburzenia naczyniowe

Analiza częstości występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni wykazała, że dla żadnego analizowanego zaburzenia w tej kategorii nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami MIR oraz PLC.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55.

Częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2013b*

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>	Nadciśnienie lub podwyższone ciśnienie tętnicze	3 (4,3)	70	2 (3,1)	65	1,41 (0,23; 8,72)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
<i>Nitti 2013b</i>	Klinicznie istotne zmiany tętna	0 (0,0)	70	0 (0,0)	65	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Nitti 2013b</i>	Zdarzenia zakrzepowozatorowe	0 (0,0)	70	0 (0,0)	65	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

13.3.4. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Na podstawie badania *Nitti 2013b* oceniano także częstość występowania zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni. Wykazano, że różnica między grupami nie była statystycznie istotna.

Dokładne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.

Częstość występowania zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2013b*

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	70	1 (1,5)	65	0,13 (0,003; 6,33)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

13.3.5. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

W ramach zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni w żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia zdarzeń z tej kategorii, stąd wnioskowano o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy mirabegronem a placebo.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany w parametrach chemicznych w czasie 12 tygodni na podstawie badania *Nitti 2013b*

Badanie	Punkt końcowy	MIR		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Nitti 2013b</i>	Klinicznie istotna zmiana w parametrach chemicznych (względem wartości wyjściowych)	0 (0,0)	70	0 (0,0)	65	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Nitti 2013b</i>	Zdarzenia niepożądane zgłoszone na podstawie wyników EKG	0 (0,0)	70	0 (0,0)	65	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa MIR u chorych z objawami LUTS/BOO

Profil bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo u chorych z objawami LUTS lub BOO porównano na podstawie wyników badania randomizowanego *Nitti 2013b*. Analiza została przeprowadzona dla 12 tygodni obserwacji.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania MIR w porównaniu z PLC oceniono według zaleceń GRADE [4].

Analiza metodyki badania *Nitti 2013b* nie wskazała na obecność ograniczeń mogących istotnie wpływać na jakość jego wyników. Było to badanie randomizowane z podwójnym zaślepieniem, w którym dobrze udokumentowano utratę chorych. W związku z tym jakość danych oceniono jako wysoką. Nie obniżano jakości danych ze względu na fakt, iż wyniki dotyczą nie tylko chorych leczonych w II linii, gdyż nie ma znaczenia w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Uzyskane wyniki wskazują, że w odniesieniu do częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w ramach badania, profile bezpieczeństwa MIR oraz PLC są porównywalne. Nie wykazano bowiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa MIR vs PLC. Ze względu na fakt, iż w badaniu odnotowano wiele zdarzeń niepożądanych oraz w odniesieniu do żadnego z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli wyniki przedstawiono opisowo.

Tabela 58.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania mirabegronu względem placebo u chorych z objawami LUTS/BOO w czasie 12 tygodni

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zgonów	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Działania niepożądane w czasie 12 tyg.								
Częstość występowania działań niepożądanych ogółem	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane w czasie 12 tyg.								
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH*)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla MIR (przewaga MIR)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla MIR (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic	Wysoka	Krytyczna
Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych	1 (n/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń w obrębie kategorii	Wysoka	Krytyczna

*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników;

Źródło: opracowanie własne

15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu na podstawie nierandomizowanego badania eksperymentalnego

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w czasie 4 i 8 tygodni została przeprowadzona na podstawie nierandomizowanego badania eksperymentalnego *Otsuki 2013* [84].

W badaniu oceniano następujące grupy chorych:

- ⊗ Grupa 1: nowozdiagnozowani chorzy z objawami OAB;
- ⊗ Grupa 2: chorzy z objawami OAB poddani wcześniej terapii lekami antymuskarynowymi, obecnie leczeni mirabegronem;
- ⊗ Grupa 3 (kontrolna): nowozdiagnozowani chorzy z objawami OAB, poddani obecnie terapii lekami antymuskarynowymi.

Ponieważ w ramach tego badania, w grupie kontrolnej zamiast placebo zastosowano leki antymuskarynowe, możliwe było wykorzystanie wyników jedynie dla grupy badanej, to jest leczonych MIR, a uprzednio stosujących terapię lekami antymuskarynowymi.

15.1. Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności na podstawie badania *Otsuki 2013* dla okresu obserwacji wynoszącego 4 oraz 8 tygodni dokonano analizy opartej na porównaniu wyników końcowych z wynikami początkowymi w grupie badanej, w odniesieniu do 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 poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej.

15.1.1. Zmiana wyniku kwestionariusza OABSS

Wśród uczestników badania *Otsuki 2013* przeprowadzono ocenę zmiany objawów w samoocenie chorego na podstawie kwestionariusza OABSS (ang. *overactive bladder symptoms scores*) w czasie 4 i 8 tygodni.

W odniesieniu do wszystkich poniżej przedstawionych danych odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi. Wyjątek stanowił wynik częstości oddawania moczu w nocy w 4 tygodniu badania.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 59.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza OABSS względem wyniku początkowego u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 oraz 8 tygodni, na podstawie badania *Otsuki 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość początkowa	Wartość końcowa	N	IS
			Średnia (SD)	Średnia (SD)		
Częstość oddawania moczu						
<i>Otsuki 2013</i>	Współczynnik częstości oddawania moczu ogółem	4 tyg.	8,6 (2,92)	7,02 (3,48)	45	TAK p<0,01
		8 tyg.	8,6 (2,92)	6,8 (3,41)	45	TAK p<0,01
	Współczynnik częstości oddawania moczu w ciągu dnia	4 tyg.	0,97 (0,5)	0,79 (0,55)	45	TAK p<0,05
		8 tyg.	0,97 (0,5)	0,77 (0,62)	45	TAK p<0,05
	Współczynnik częstości oddawania moczu w nocy	4 tyg.	2,3 (0,8)	2,19 (0,82)	45	NIE
		8 tyg.	2,3 (0,8)	2,22 (0,79)	45	TAK p<0,05
	Współczynnik częstości oddawania moczu w nocy u mężczyzn	4 tyg.	2,8 (0,67)	2,4 (0,79)	45	TAK p<0,05
		8 tyg.	2,8 (0,67)	2,3 (0,8)	45	TAK p<0,05
Naglące parcie na mocz						
<i>Otsuki 2013</i>	Naglące parcie na mocz	4 tyg.	2,97 (1,41)	2,26 (0,82)	45	TAK p<0,01
		8 tyg.	2,97 (1,41)	2,13 (1,36)	45	TAK p<0,01
Nietrzymanie moczu z parcia naglącego						
<i>Otsuki 2013</i>	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	4 tyg.	2,28 (1,66)	1,81 (1,64)	45	TAK p<0,05

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość początkowa	Wartość końcowa	N	IS
			Średnia (SD)	Średnia (SD)		
		8 tyg.	2,28 (1,66)	1,74 (1,57)	45	TAK p<0,01

Źródło: opracowanie własne

15.1.2. Jakość życia (IPSS-QOL)

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL (ang. *International Prostate Symptom Score*)

Wykazano istotną statystycznie zmianę w odniesieniu do jakości życia chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 i 8 tygodni badania.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.

Średnia zmiana jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 oraz 8 tygodni, na podstawie badania *Otsuki 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość początkowa	Wartość końcowa	N	IS
			Średnia (SD)	Średnia (SD)		
<i>Otsuki 2013</i>	IPSS-QOL	4 tyg.	4,68 (1,14)	4,02 (1,4)	45	TAK p<0,01
		8 tyg.	4,68 (1,14)	3,9 (1,63)	45	TAK p<0,05

Źródło: opracowanie własne

15.1.3. Objętość moczu zalegającego po mikcji

Na podstawie wyników z badania *Otsuki 2013* nie wykazano istotnej statystycznie zmiany objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji u chorych uprzednio stosujących leki antymuskarynowe w czasie 4 tygodniowej obserwacji.

Tabela 61.

Średnia zmiana objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 tygodni, na podstawie badania *Otsuki 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość początkowa	Wartość końcowa	N	IS
			Średnia (SD)	Średnia (SD)		
<i>Otsuki 2013</i>	Zmiana objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji [ml]	4 tyg.	26,2 (25,74)	31,3 (27,57)	45	NIE p=0,14

Źródło: opracowanie własne

15.2. Podsumowanie oceny skuteczności

Oceny skuteczności mirabegronu u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi dokonano na podstawie badania nierandomizowanego *Otsuki 2013*, w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących 4 oraz 8 tygodni.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu *Otsuki 2013* oceniono według zaleceń GRADE [4].

Analiza metodyki badania *Otsuki 2013* wskazała na następujące ograniczenia: jest to badanie nierandomizowane, którego uczestnikami w większości byli mężczyźni z łagodnym przerostem prostaty stosujący afta-1-blokery w czasie trwania badania. Ponadto, możliwe było wykorzystanie danych dotyczących tylko jednego ramienia badania - grupy MIR, które porównano z danymi wyjściowymi tej populacji. W związku z powyższym jakość danych z badania *Otsuki 2013* oceniono jako niską.

Waga punktów końcowych, w których oceniano jakość życia, oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

Z uwagi na to, iż w ramach analizy wykorzystano jedynie dane dla grupy przyjmującej MIR podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w formie opisowej.

W ramach większości analizowanych wyników uzyskanych za pomocą kwestionariusza OABSS odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,01$ lub $p < 0,05$) zmianę względem wyników początkowych u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi. Jedynie w odniesieniu do wyniku częstości oddawania moczu w nocy w 4 tygodniu badania nie wykazano znamiennej statystycznie zmiany.

W odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL wykazano istotną statystycznie zmianę u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 oraz 8 tygodni badania (odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,05$).

Ostatnim badanym punktem końcowym była objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji w czasie 4 tygodni obserwacji, w ramach którego nie wykazano istotnej statystycznie zmiany u chorych uprzednio stosujących leki antymuskarynowe ($p = 0,14$).

15.3. Ocena bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie badania *Otsuki 2013* dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni dokonano analizy w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych:
 - ⊗ działania niepożądane ogółem;
 - ⊗ suchość w jamie ustnej;
 - ⊗ palpacje;
 - ⊗ zawroty głowy;
 - ⊗ ból głowy;
 - ⊗ bezsenność;
 - ⊗ bolesne oddawanie moczu;
 - ⊗ wzrost zalegającej objętości moczu po mikcji;
 - ⊗ zapalenie pęcherza moczowego;
 - ⊗ zaparcia;
 - ⊗ niedowład lewej nogi;
 - ⊗ zaburzenia erekcji.

Należy zauważyć, iż wnioskowanie na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badania *Otsuki 2013* jest ograniczone, ponieważ zostały one przedstawione łącznie dla wszystkich badanych grup.

Wyniki analizy poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale poniżej.

15.3.1. Działania niepożądane

W czasie badania odnotowano 12 przypadków (8,4%), u których wystąpiły działania niepożądane. Większość działań wystąpiła u pojedynczych chorych, jedynie suchość w ustach odnotowano u 2 chorych (1,4%).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 62.

Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 8 tygodni na podstawie badania *Otsuki 2013*

Badanie	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
<i>Otsuki 2013</i>	Działania niepożądane ogółem	12 (8,4)	143
	Suchość w jamie ustnej	2 (1,4)	143
	Palpitacje	1 (0,7)	143
	Zawroty głowy	1 (0,7)	143
	Ból głowy	1 (0,7)	143
	Bezsenna	1 (0,7)	143
	Bolesne oddawanie moczu	1 (0,7)	143
	Wzrost zalegającej objętości moczu po mikcji	1 (0,7)	143
	Zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,7)	143
	Zaparcia	1 (0,7)	143
	Niedowład lewej nogi	1 (0,7)	143
	Zaburzenia erekcji	1 (0,7)	143

Źródło: opracowanie własne

15.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa mirabegronu dokonano wyłącznie na podstawie badania *Otsuki 2013* dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu *Otsuki 2013* oceniono według zaleceń GRADE [4]. Szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale dotyczącym podsumowania oceny skuteczności (rozdział 15.2.).

Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa jest ograniczone, ponieważ dane te przedstawiono łącznie dla wszystkich badanych grup. W związku z powyższym jakość danych z badania *Otsuki 2013* oceniono jako bardzo niską.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Ponieważ w ramach analizy wykorzystano jedynie dane dla grupy przyjmującej MIR a podsumowanie oceny bezpieczeństwa przedstawiono w formie opisowej.

W czasie 8 tygodni badania raportowano łącznie 12 (8,4%) działań niepożądanych, w ramach których dwa razy odnotowano suchość w jamie ustnej (1,4%), natomiast pozostałe działania, takie jak ból głowy czy zaparcia, zgłaszano w pojedynczych przypadkach (0,7%).

Na podstawie zgromadzonych danych można wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa mirabegronu.

16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mirabegronu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie

Ocena bezpieczeństwa mirabegronu w grupie wszystkich chorych włączonych do badania i poddanych obserwacji w czasie 52 tygodni została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *TAURUS* (publikacje *Chapple 2013a* [70], *Nitti 2014* [82], *Raport STA 2013* [72]). Ze względu na to, iż w ramach badania *TAURUS*, w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo a tylko leki antymuskarynowe, możliwe było wykorzystanie wyników dotyczących jedynie grupy badanej (chorych leczonych MIR). W związku z powyższym analiza wyników pochodzących z tego badania powinna być traktowana jako dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa MIR w dłuższym okresie obserwacji.

Ponadto do analizy włączono publikację *Wagg 2014* [89], na podstawie której przedstawiono wyniki bezpieczeństwa mirabegronu w czasie 52 tygodni (badanie *TAURUS*) w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat.

Oceny bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodni dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;

- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania³⁶;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń serca;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń naczyniowych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach.

Wyniki analizy poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej.

16.1. Zgony

W ramach badania *TAURUS* odnotowano 3 przypadki zgonów (0,4%) w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63.

Częstość występowania zgonów w czasie 52 tygodni na podstawie badania *TAURUS* (publikacja *Chapple 2013a*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
<i>TAURUS</i> (<i>Chapple 2013a</i>)	Zgony	3 (0,4)	812

Źródło: opracowanie własne

16.2. Działania niepożądane

W trakcie trwania badania *TAURUS* działania niepożądane odnotowano ogółem u 213 (26,2%) chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane odnotowano u 10 (1,2%) chorych w czasie 52 tygodni.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi było nadciśnienie, które wystąpiło u 43 (5,3%) chorych oraz suchość w jamie ustnej, którą odnotowano u 20 (2,5%) uczestników w czasie 52 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

³⁶ zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane jest jako możliwie (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku;

Tabela 64.

Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania TAURUS (publikacja Raport STA 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
Działania niepożądane ogółem			
TAURUS (Raport STA 2013)	Działania niepożądane ogółem	213 (26,2)	812
	Ciężkie działania niepożądane ogółem	10 (1,2)	812
Poszczególne działania niepożądane			
TAURUS (Raport STA 2013)	Nadciśnienie	43 (5,3)	812
	Suchość w jamie ustnej	20 (2,5)	812
	Zaparcia	18 (2,2)	812
	Ból głowy	18 (2,2)	812

Źródło: opracowanie własne

16.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu TAURUS raportowano również zdarzenia niepożądane, które stwierdzono u 485 (59,7%) chorych, w ramach których większość była o łagodnym (27,3%) lub umiarkowanym (26,1%) nasileniu.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: nadciśnienie tętnicze (9,2%), zakażenia dróg moczowych (5,9%) oraz bóle głowy (4,1%).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania oraz TAURUS (publikacje Chapple 2013a, Raport STA 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem			
TAURUS (Chapple 2013a)	Zdarzenia niepożądane ogółem	485 (59,7)	812
TAURUS (Raport STA 2013)	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	222 (27,3)	812
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	212 (26,1)	812
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	51 (6,3)	812
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
TAURUS (Chapple 2013a)	Nadciśnienie	75 (9,2)	812

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
	Zakażenie dróg moczowych	48 (5,9)	812
	Ból głowy*	33 (4,1)	812
	Zapalenie nosogardzieli	32 (3,9)	812
	Grypa	21 (2,6)	812
	Suchość w jamie ustnej	23 (2,8)	812
	Zaparcia	23 (2,8)	812
	Ból pleców	23 (2,8)	812
	Zawroty głowy	22 (2,7)	812
	Zapalenie zatok	22 (2,7)	812
	Bóle stawów	17 (2,1)	812
	Zapalenie pęcherza	17 (2,1)	812
	Biegunka	15 (1,8)	812
	Tachykardia	8 (1,0)	812
	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (niezwiązane z leczeniem)	6 (0,7)	812
	Nowotwory (łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy)	1 (0,1)	812
	Nagle zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania	0 (0,0)	812
Utrzymujące się zmiany w EKG	0 (0,0)	812	

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *TAURUS* (publikacja *Wagg 2014*) zdarzenia niepożądane analizowano także w dwóch podgrupach:

- ⊕ chorych w wieku co najmniej 65 lat;
- ⊕ chorych w wieku co najmniej 75 lat.

W obu grupach zdarzenia niepożądane odnotowano u ponad 60% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane zarejestrowano u 6,2% chorych w wieku ≥ 65 lat oraz u 12,0% chorych w wieku ≥ 75 lat.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych w wieku ≥ 65 lat oraz ≥ 75 lat były nadciśnienie (kolejno 10,4% i 9,3%) oraz zakażenie dróg moczowych (8,0% i 9,3%).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 66.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w starszym wieku (co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat) w czasie 52 tygodni na podstawie badania TAURUS (publikacja Wagg 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR		
		n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane ogółem				
TAURUS (Wagg 2014)	Zdarzenia niepożądane	≥65 lat	188 (65,1)	289
		≥75 lat	51 (68,0)	75
TAURUS (Wagg 2014)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	≥65 lat	18 (6,2)	289
		≥75 lat	9 (12,0)	75
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
TAURUS (Wagg 2014)	Nadciśnienie	≥65 lat	30 (10,4)	289
		≥75 lat	7 (9,3)	75
	Zakażenie dróg moczowych	≥65 lat	23 (8,0)	289
		≥75 lat	7 (9,3)	75
	Zawroty głowy	≥65 lat	14 (4,8)	289
		≥75 lat	2 (2,7)	75
	Zaparcia	≥65 lat	12 (4,2)	289
		≥75 lat	3 (4,0)	75
	Grypa	≥65 lat	12 (4,2)	289
		≥75 lat	5 (6,7)	75
	Ból pleców	≥65 lat	10 (3,5)	289
		≥75 lat	4 (5,3)	75
	Zapalenie nosogardzieli	≥65 lat	9 (3,1)	289
		≥75 lat	2 (2,7)	75
	Suchość w jamie ustnej	≥65 lat	9 (3,1)	289
		≥75 lat	0 (0,0)	75
	Zapalenie oskrzeli	≥65 lat	9 (3,1)	289
		≥75 lat	1 (1,3)	75
	Biegunka	≥65 lat	8 (2,8)	289
		≥75 lat	3 (4,0)	75
	Zapalenie pęcherza	≥65 lat	8 (2,8)	289
		≥75 lat	2 (2,7)	75
	Zmęczenie	≥65 lat	5 (1,7)	289
		≥75 lat	1 (1,3)	75
	Ból głowy	≥65 lat	4 (1,4)	289
		≥75 lat	2 (2,7)	75

Źródło: opracowanie własne

16.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania definiowane są jako możliwe (potencjalnie) związane z badanym lekiem lub chorobą. Raportowanie takich zdarzeń jest istotnym aspektem oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku.

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania najczęściej występowały kolejno nadciśnienie (11,0%), nadwrażliwość (ang. *hypersensitivity*) (5,5%) oraz arytmia serca (3,9%).

Dokładne dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 67.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 tygodni na podstawie badania *TAURUS* (publikacja *Chapple 2013a*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
<i>TAURUS</i> (<i>Chapple 2013a</i>)	Nadciśnienie	89 (11,0)	812
	Nadwrażliwość	45 (5,5)	812
	Arytmia serca	32 (3,9)	812
	Hepatotoksyczność	17 (2,1)	812
	Skorygowane wydłużenie odstępu QTc	3 (0,4)	812
	Omdlenie/atak	1 (0,1)	812
	Zatrzymanie moczu	1 (0,1)	812
	Nagle zatrzymanie moczu	0 (0,0)	812

Źródło: opracowanie własne

16.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Podczas badania *TAURUS* ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 42 (5,2%) chorych. W ramach tych zdarzeń odnotowano jeden przypadek jaskry, natomiast nie odnotowano żadnego przypadku zatrzymania moczu.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		n (%)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	42 (5,2)	812
	Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	812
Nitti 2014	Jaska z szerokim kątem przesączania*	1 (0,1)	812

*zdarzenie nie doprowadziło do rezygnacji z udziału w badaniu;

Źródło: opracowanie własne

16.6. Zaburzenia naczyniowe

W ramach zaburzeń naczyniowych oceniano średnią zmianę tętna w czasie ostatniej wizyty względem wartości wyjściowych. W odniesieniu do pomiaru przed południem zmiana ta wyniosła 0,9 natomiast w stosunku do pomiaru po południu zmiana wynosiła 0,4 uderzenia na minutę.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 69.

Średnia zmiana tętna w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tydzień) na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	MIR	
		Średnia (SD)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Zmiana tętna w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,9 (6,55)	812
	Zmiana tętna w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [uderzenia na min.]	0,4 (6,84)	812

Źródło: opracowanie własne

Ponadto, podczas badania TAURUS raportowano również uśrednioną zmianę ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego, których wyniki z pomiaru przed południem wyniosły odpowiednio 0,2 oraz -0,3, natomiast po południu zanotowane zmiany wyniosły odpowiednio -0,3 oraz -0,0.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70.

Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tydzień, ang. *final visit*) na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR	
			Średnia (SD)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze przed południem (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	0,2 (9,40)	812
		Ciśnienie rozkurczowe	-0,3 (5,98)	812
	Zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarze po południu (względem wyniku wyjściowego) [mm Hg]	Ciśnienie skurczowe	-0,3 (9,40)	812
		Ciśnienie rozkurczowe	-0,0 (5,98)	812

Źródło: opracowanie własne

16.7. Zaburzenia serca

W ramach badania TAURUS dokonano oceny częstości występowania skrajnych wartości odstępu QTc oraz ich zmian w podgrupach. Wartość QTc wynoszącą powyżej 450 ms uzyskano u 4,9% chorych, natomiast wartość QTc powyżej 500 ms jedynie u 0,3% chorych. Wzrost wartości QTc o co najmniej 30 ms, który stwierdzono u 12,6% chorych, przy czym wzrost o co najmniej 60 ms nastąpił tylko u 0,4% chorych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71.

Częstość występowania skrajnych wartości oraz zmian w wartościach QTc na podstawie badania TAURUS (publikacja Chapple 2013a)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		MIR	
			n (%)	N
TAURUS (Chapple 2013a)	Wartości QTcF* [ms]	>450	36 (4,9)	736
		>480	5 (0,7)	736
		>500	2 (0,3)	736
	Zmiana wartości QTcF* (względem wartości wyjściowej)	Wzrost ≥30 sek. do <60 ms	89 (12,2)	729
		Wzrost ≥ 60 ms	3 (0,4)	729
		Wzrost łącznie (od ≥30 ms)	92 (12,6)	729

*obliczone wzorem Fredericia;

Źródło: opracowanie własne

17. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo mirabegronu w długim okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego *TAURUS* (publikacje *Chapple 2013a*, *Nitti 2014*, *Raport STA 2013* oraz *Wagg 2014*).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA [8].

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu *TAURUS* oceniono według zaleceń GRADE [4].

Nie zidentyfikowano ograniczeń, które mogłyby stanowić podstawę do obniżania jego jakości, stąd oceniono ją na wysoką. Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, w którym udokumentowano utratę chorych z badania. Raportowano wszystkie założone w analizie bezpieczeństwa punkty końcowe.

Jednocześnie, należy zauważyć, iż ograniczeniem w tym badaniu był brak możliwości porównania z grupą kontrolną, w której zastosowano leki antymuskarynowe, stąd możliwe było jedynie wykorzystanie wyników dotyczących grupy MIR. Z tego względu ostatecznie oceniono jakość danych z tego badania jako średnią.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Ponieważ w ramach analizy wykorzystano jedynie dane dla grupy przyjmującej MIR podsumowanie oceny bezpieczeństwa przedstawiono w formie opisowej.

Podczas badania *TAURUS* raportowano działania niepożądane ogółem u 213 (26,2%) chorych a zdarzenia niepożądane u 485 (59,7%) chorych, w ramach których najczęściej zgłaszano zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ponadto ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 42 (5,2%) chorych natomiast zgon stwierdzono w 3 przypadkach (0,4%).

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania najczęściej odnotowywanymi były: nadciśnienie u 11,0% chorych, nadwrażliwość u 5,5% oraz arytmia serca u 3,9%.

W ramach badania *TAURUS* raportowano również zaburzenia naczyniowe, gdzie w grupie MIR obserwowano niewielkie zmiany tętna w pomiarach przed i po południu oraz zmiany ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) w pomiarach przed i po południu. Wartość QTc wynoszącą powyżej 450 ms uzyskano u 4,9% chorych, natomiast wartość QTc powyżej 500 ms jedynie u 0,3% chorych. Wzrost wartości QTc o co najmniej 30 ms, który stwierdzono u 12,6% chorych, przy czym wzrost o co najmniej 60 ms nastąpił tylko u 0,4% chorych.

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat wykazała, że w ujęciu ogólnym występowały one ze zwiększoną względem wyników dla populacji ogółem częstością. Należy jednocześnie podkreślić, że prawdopodobnie jest to związane bezpośrednio z wiekiem chorych. Wskazywać na to może również fakt, iż spośród wszystkich zaburzeń najczęściej raportowano nadciśnienie oraz zakażenia dróg moczowych.

18. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa mirabegronu

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa została opracowana na podstawie:

- ⊗ *Charakterystyki Produktu Leczniczego Betmiga[®]* [22];
- ⊗ dokumentu wydanego przez FDA w roku 2012 [73];
- ⊗ okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka produktu Betmiga[®] (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report / Periodic Benefit - Risk Evaluation Report*) z 2013 roku [83].

18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betmiga[®]

Większość działań niepożądanych zgłaszanych po podaniu produktu leczniczego Betmiga[®] wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u chorych, którym podawano produkt leczniczy Betmiga[®] były tachykardia i zakażenia układu moczowego.

Tachykardia występowała z częstością 1,2% i prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% chorych, natomiast zakażenia układu moczowego występowały z częstością 2,9%, ale nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego chorego.

Ciężkim działaniem niepożądanym odnotowanym w następstwie stosowania produktu leczniczego Betmiga® było migotanie przedsionków (0,2%).

Działania niepożądane odnotowane w następstwie podania produktu leczniczego Betmiga® w trakcie badań klinicznych III fazy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania stosując następujący podział: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Tabela 72.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Betmiga®

Zaburzenia	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego	Zakażenia pochwy Zapalenie pęcherza moczowego	n/d
Zaburzenia w obrębie oka	n/d	n/d	Obrzęk powiek
Zaburzenia serca	Tachykardia	Kołatanie serca Migotanie przedsionków	n/d
Zaburzenia żołądka i jelit	n/d	Niestrawność Zapalenie żołądka	Obrzęk warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	n/d	Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Alergiczne zapalenie naczyń Plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	n/d	Obrzęk stawów	n/d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	n/d	Świąd pochwy i sromu	n/d

Zaburzenia	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	n/d	Wzrost ciśnienia tętniczego Wzrost GGTP* Wzrost AST Wzrost A1AT**	n/d

*gamma-glutamylotransferaza;

**alfa1-antytrypsyna;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Betmiga®* [22]

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga® u chorych w krańcowym stadium niewydolności nerek ($GFR^{37} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$ lub chorzy wymagający hemodializy) w związku z brakiem badań dotyczących tej grupy chorych.

Z powodu ograniczonych danych na temat chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$ do $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$) opartych na badaniach farmakokinetycznych, zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg w tej grupie chorych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga® u chorych z ciężką niewydolnością nerek przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) w związku z brakiem badań dotyczących tej grupy chorych oraz u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh B), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

Nadciśnienie tętnicze

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga® u chorych z ciężkim niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe $\geq 180 \text{ mmHg}$ i (lub) ciśnienie rozkurczowe $\geq 110 \text{ mmHg}$) w związku z brakiem badań dotyczących tej grupy chorych.

Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z nadciśnieniem drugiego stopnia (ciśnienie skurczowe $\geq 160 \text{ mmHg}$ i (lub) ciśnienie rozkurczowe $\geq 100 \text{ mmHg}$).

³⁷ ang. *glomerular filtration rate* – współczynnik przesączania kłębuszkowego

Chorzy z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

W badaniach klinicznych MIR stosowany w dawkach terapeutycznych nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT. Jednakże, ponieważ do badań nie byli włączani chorzy z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub chorzy przyjmujący produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, działanie MIR u tych chorych nie jest znane, dlatego należy zachować ostrożność stosując u nich MIR.

18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA w 2012 roku

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.

W jednym z analizowanych w dokumencie badań odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem MIR 50 mg takich jak: zaparcia (0,9%), ból głowy (0,6%), zawroty głowy (0,5%), nadciśnienie tętnicze (0,5%), suchość oczu (0,4%), nudności (0,4%), niewyraźne widzenie (0,4%) oraz zakażenia układu moczowego (0,4%). Ciężkie działania niepożądane odnotowane u co najmniej 2 chorych obejmowały epizody mózgowo-naczyniowe (0,4%) oraz zapalenia kości i stawów (0,2%). Nowotwór jako ciężkie działanie niepożądane wystąpił u 0,1% chorych. Odnotowano również początkowy 10-krotny wzrost stężenia ALT/AST w surowicy u 0,3% chorych stosujących MIR 50 mg, który w trakcie stosowania leku powrócił do wartości wyjściowych.

Kobiety w okresie ciąży

Stosowanie MIR podczas ciąży może być warunkowo dozwolone jeżeli potencjalne korzyści dla chorej i dla płodu przewyższają ryzyko stosowania leku. Nie są jednak dostępne odpowiednie badania dotyczące bezpieczeństwa MIR u kobiet w ciąży. W przypadku kobiet, które zajdą w ciążę w trakcie stosowania MIR zaleca się skonsultowanie dalszego stosowania leku z lekarzem.

Kobiety w okresie laktacji

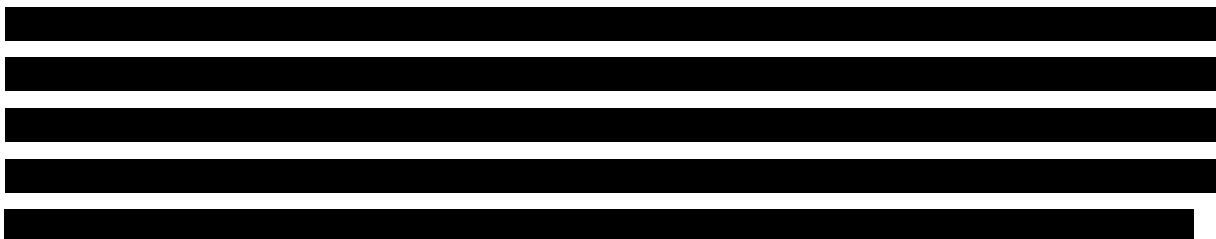
Nie zidentyfikowano badań, które informowałyby o obecności MIR w mleku kobiety karmiącej oraz o wpływie leku na dziecko karmione piersią matki przyjmującej MIR. Ponieważ podejrzewane jest przenikanie MIR do mleka kobiet karmiących zaleca się przerwanie karmienia piersią lub stosowania leku w zależności od konieczności z uwagi na wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt.

Zaburzenia czynności wątroby i zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania MIR u chorych w krańcowym stadium niewydolności nerek oraz z ciężką niewydolnością wątroby z powodu braku badań dotyczących bezpieczeństwa leku w tych grupach chorych.

Zaleca się nieprzekraczanie dawki 25 mg MIR u chorych w ciężkim stadium niewydolności nerek oraz z umiarkowaną niewydolnością czynności wątroby. Łagodne lub umiarkowane stadium niewydolności nerek oraz łagodna niewydolność wątroby nie wymaga regulowania przyjmowania MIR przez chorych.

18.3. Ocena bezpieczeństwa oraz ocena stosunku korzyści do ryzyka przedstawiona w dokumencie PSUR/PBRER



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

19. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ 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.

20. Wnioski końcowe

Wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu względem placebo. Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji dorosłych chorych z objawami OAB, uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi, natomiast ocena bezpieczeństwa – na podstawie wyników niezależnie od linii leczenia. Przyjęto podejście konserwatywne dla pełniejszej oceny profilu bezpieczeństwa uznając, że linia leczenia nie wpływa znacząco na częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

Wnioski opracowano głównie na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych w związku z czym przedstawione na ich podstawie wnioskowanie można uznać za wiarygodne.

Na podstawie badań randomizowanych wykazano, że dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni mirabegron w porównaniu do placebo charakteryzuje się wyższą skutecznością pod względem redukcji liczby epizodów nietrzymania moczu oraz częstości mikcji w ciągu doby. Istotnym jest, iż w przypadku oceny zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu korzystne wyniki uzyskano dla wszystkich analizowanych chorych ogółem, jak również w podgrupach, niezależnie od przyczyny przerwania wcześniej stosowanego leczenia.

Z kolei na podstawie badania eksperymentalnego, nierandomizowanego wykazano, że mirabegron korzystnie wpływał na redukcję współczynnika częstości oddawania moczu, naglącego parcia na mocz oraz na nietrzymanie moczu z parcia naglącego, jak również na poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL po 4 i 8 tygodniach terapii w stosunku do wartości początkowych. Na podstawie zgromadzonych danych nie stwierdzono znamienego wpływu terapii na zmianę objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji.

Analiza częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych w czasie maksymalnie 12 tygodni wykazała, że mirabegron jest lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa. W odniesieniu do większości analizowanych w populacji chorych z objawami OAB zaburzeń nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy mirabegronem i placebo. U chorych poddanych terapii MIR znacząco częściej odnotowywano jedynie występowanie

zapalenia nosogardzieli, zaburzeń serca ogółem³⁸, zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze przed i po południu oraz zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego (bez względu na porę dnia).

Korzystny profil bezpieczeństwa wykazano również w populacji chorych z objawami LUTS/BOO, bowiem nie stwierdzono żadnych różnic pod względem bezpieczeństwa pomiędzy MIR i PLC.

Z kolei w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie wykazano, że najczęściej odnotowywano zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ciężkie zdarzenia niepożądane stosunkowo rzadko a zgon stwierdzono u jedynie 0,4% chorych.

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w podgrupach chorych w wieku co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat wykazała, że w ujęciu ogólnym występowały one ze zwiększoną względem wyników dla populacji ogółem częstością, natomiast spośród wszystkich zaburzeń najczęściej raportowano nadciśnienie oraz zakażenia dróg moczowych.

Z kolei dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w tych podgrupach w czasie 12 tygodni nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy MIR oraz PLC. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa w podgrupach chorych są zbieżne z tymi, które opracowano na podstawie analizy wyników dla chorych biorących udział w badaniach ogółem.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Betmiga®*, dokument FDA z 2012 roku oraz PSUR/PBRER

[REDACTED]

³⁸ na podstawie jednego badania RCT;

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować o udowodnionej skuteczności mirabegronu w populacji chorych z objawami OAB oraz o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że mirabegron stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla tych chorych, u których terapia lekami antymuskarynowymi nie powiodła się bądź była związana z nieakceptowalnym przez chorych profilem bezpieczeństwa oraz którzy nie są zainteresowani lub nie kwalifikują się do zastosowania procedur inwazyjnych.

21. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego opracowania potwierdzają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania MIR.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę wysoką, ponieważ są to punkty końcowe oceniające nasilenie kluczowych objawów OAB oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Z kolei waga wszystkich punktów końcowych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa, które jednocześnie są również istotne klinicznie, została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Wyjściowo jakość wszystkich badań oceniono jako wysoką, gdyż nie odnotowano istotnych ograniczeń, szczególnie w zakresie metodyki badań, z których pochodziły wyniki.

Jakość wyników uzyskanych na podstawie badań randomizowanych obniżano do średniej w przypadku wyników skumulowanych, w odniesieniu do których nie była możliwa obiektywna ocena homogeniczności badań wykorzystanych do przeprowadzenia kalkulacji, jak również w przypadku wyników metaanaliz przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania, dla których wynik był heterogeniczny a przyczyną nie stanowił brak homogeniczności badań. Jako średnią oceniono również jakość wyników dotyczących bezpieczeństwa analizowanych w czasie 52 tygodni. Przyczyną obniżenia oceny w tym przypadku był brak możliwości przedstawienia wyników dla porównania względem grupy kontrolnej.

Jakość danych dotyczących skuteczności, pochodzących z badania eksperymentalnego, nierandomizowanego ze względu m.in. na możliwość wykorzystania jedynie wyników

dotyczących jednego ramienia oceniono jako niską, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa, które zostały w tym badaniu przedstawione łącznie dla wszystkich grup biorących udział w badaniu oceniono jako bardzo niskiej jakości.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna niniejszej analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, przy czym były to zarówno randomizowane, jak i nierandomizowane (analizowano dane dla porównania MIR względem PLC oraz dane dla pojedynczych ramion). We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z objawami OAB, wcześniej leczeni oraz nieleczeni lekami antymuskarynowymi, jednak w większości z nich nie przedstawiono analizy w podgrupach ze względu na linię leczenia. Dodatkowo do analizy włączono badanie, w którym uczestniczyli chorzy z objawami LUTS/BOO.

Należy pamiętać, że o ile wyniki dotyczące oceny skuteczności przedstawiono dokładnie dla populacji docelowej, o tyle wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano bez względu na linię leczenia. Mimo to, analizowana na podstawie tych badań populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Nie odnaleziono publikacji, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej mirabegronu w populacji docelowej.

Poszukiwano informacji na temat istotności klinicznej zmian wyników dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie. Dla części punktów końcowych zidentyfikowano dane na ten temat, jednak ze względu na różnice w odniesieniu do charakterystyki populacji oraz pod względem okresów obserwacji wnioskowanie w oparciu o odnalezione publikacje było utrudnione bądź niemożliwe.

Z kolei wnioskowanie na temat siły zastosowanej interwencji nie było możliwe, ponieważ w ramach analizy skuteczności nie były oceniane dychotomiczne punkty końcowe, dla których wnioskowanie takie przeprowadza się zasadniczo na podstawie parametru NNT.

Dla kluczowych parametrów dotyczących zmiany częstości oddawania moczu ocena istotności klinicznej wyników nie była możliwa, niemniej należy zaznaczyć, że dla każdego z analizowanych w skuteczności punktów końcowych wykazano liczbową a dla większości również statystyczną przewagę mirabegronu względem placebo.

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 8 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można wnioskować o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa mirabegronu. Jednak ze względu na fakt, iż odbiegają one metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu wyszukiwania. Wnioski uzyskane na podstawie niniejszego raportu są spójne z tymi, jakie zostały przedstawione we wskazanych przeglądach systematycznych odnalezionych w I etapie wyszukiwania. Włączono do nich bowiem wszystkie badania randomizowane, które włączono również do niniejszego opracowania, przy czym przeglądy te dotyczyły zastosowania mirabegronu zarówno u chorych w I, jak i II linii leczenia, w związku z czym wnioskowanie w nich przedstawione nie odpowiada w pełni populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania. Istotnym jest fakt, że do większości przeglądów systematycznych opublikowanych w 2014 roku włączono badanie *TAURUS*, co dodatkowo uzasadnia uwzględnienie tego badania w ramach niniejszej analizy.

Dokonano również przeglądu zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. Wśród zidentyfikowanych badań 3 zostały opisane w rejestrze jako badania zakończone. Odnalezione dane wskazują, że do tej pory ich wyniki nie zostały opublikowane. Na podstawie dostępnych informacji nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy badania te będą spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy, niemniej należy mieć je na uwadze, gdyż uwzględnienie ich może wpłynąć na zmianę wyników otrzymanych na podstawie aktualnie dostępnych danych.

Specyfika objawów związanych z zespołem pęcherza nadreaktywnego istotnie wpływa na obniżanie się jakości życia chorych, u których one występują. W niniejszej analizie wykazano, że mirabegron wpływał na redukcję objawów choroby. Ponadto jego stosowanie związane było z niską częstością występowania zdarzeń/działań niepożądanych charakterystycznych dla leków antymuskarynowych, co wynika przede wszystkim z odmiennego od leków antymuskarynowych mechanizmu działania. Mimo braku wyników

dotyczących bezpośredniej oceny jakości życia chorych leczonych mirabegronem w porównaniu z placebo w II linii, można z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać, że redukcja objawów choroby oraz niska częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych będą wprost przekładały się na poprawę ich jakości życia.

22. Załączniki

22.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 74

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla mirabegronu oraz mirabegronu względem placebo w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Trial Comparing Combination Treatment (Solifenacin Plus Mirabegron) With One Treatment Alone (Solifenacin)	NCT01908829	W trakcie rekrutacji	Astellas Pharma Europe Ltd.	RCT	Ocena dodania nowo zatwierzonego leku w terapii OAB (MIR) do terapii lekami antymuskarynowymi jako terapii bardziej skutecznej w kontrolowaniu nietrzymania moczu od monoterapii lekami antymuskarynowymi	Lipiec 2013	Listopad 2014
A Multinational Study Comparing the Long-term Efficacy and Safety of Two Medicines, Solifenacin Succinate and Mirabegron Taken Together, or Separately, or a Mock Treatment (Placebo) in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder (SYNERGY II)	NCT02045862	Przed rozpoczęciem rekrutacji	Astellas Pharma Europe BV	RCT	Ocena skuteczności oraz długofalowego bezpieczeństwa terapii skojarzonej dwóch leków (solifenacyna bursztynianu i mirabegronu) w chorobach pęcherza w porównaniu do monoterapii tymi lekami.	Kwiecień 2014	Maj 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
This is a Multinational Study Comparing the Efficacy and Safety of Two Medicines, Solifenacin Succinate and Mirabegron Taken Together, or Separately, or a Mock Treatment (Placebo) in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder (SYNERGY)	NCT01972841	W trakcie rekrutacji	Astellas Pharma Europe BV	RCT	Ocena skuteczności terapii skojarzonej dwóch leków (solifenacyna bursztynianu i mirabegronu) w chorobach pęcherza w porównaniu do monoterapii tymi lekami.	Listopad 2013	Czerwiec 2015
A Study to Evaluate the Effect of Mirabegron + Solifenacin in Overactive Bladder Patients	NCT01745094	W trakcie rekrutacji	Astellas Pharma Inc	Eksperymentalne, postmarketingowe, jednoramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej dwóch leków (solifenacyny i mirabegronu) w leczeniu OAB	Październik 2012	Październik 2013
Long-Term Specified Drug Use-results Survey of Betanis Tablets	NCT01901120	W trakcie rekrutacji	Astellas Pharma Inc	Prospektywne, obserwacyjne	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz stosowania się chorych z OAB do terapii mirabegronem	Październik 2012	Wrzesień 2016
Drug Use-Results Survey of Betanis Tablets in Japan	NCT01919047	W trakcie rekrutacji	Astellas Pharma Inc	Prospektywne, obserwacyjne	Ocena bezpieczeństwa oraz czynników potencjalnie wpływających na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania mirabegronu u chorych z OAB	Kwiecień 2012	Kwiecień 2015
A Long-term Study of YM178 in Symptomatic Overactive Bladder Patients	NCT00840645	Zakończone, nieopublikowane	Astellas Pharma Inc	CCT*	Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności długofalowego stosowania YM178 u chorych z OAB.	Grudzień 2008	Marzec 2010

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Study of YM178 in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder	NCT01043666	Zakończone, nieopublikowane	Astellas Pharma Inc	RCT	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa YM178 u chorych z objawami OAB.	Grudzień 2009	Wrzesień 2011
A Study of YM178 in Patients With Symptomatic Overactive Bladder	NCT00527033	Zakończone, nieopublikowane	Astellas Pharma Inc	RCT	Ocena różnych dawek YM178 pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji w porównaniu z placebo.	Wrzesień 2007	Kwiecień 2008

*ang. *controlled clinical trial* – kliniczne badanie kontrolne bez randomizacji;

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2014 r.

22.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 75.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak (rozdział 3)
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak (rozdział 3.3)
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Nie (nie dotyczy niniejszego opracowania – jako komparator wybrano placebo)
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak (rozdziały 8.4, 8.8, 22.5)
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak (rozdziały 8.3, 8.7)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak (rozdziały 9-13)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak (rozdział 8.4.3)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak (rozdziały 22.3, 22.4)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak (rozdziały 8.3, 8.4, 22.6)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak (rozdział 22.5)
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak (rozdział 22.5)
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak (rozdział 22.5)
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak (rozdział 22.5)
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak (rozdział 22.5)
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak (rozdział 22.5)
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak (rozdział 22.5)
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak (rozdział 22.5)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak (rozdziały 9-17 oraz wykresy forest-plot, rozdział 23)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak (rozdział 18)

Źródło: opracowanie własne

22.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tn, kw]
#1	(betanis OR mirabegron OR "YM-178" OR "YM 178" OR YM178 OR betmiga OR myrbetriq)	106	38	222

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 37 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 1 –Cochrane Other Reviews (I etap);

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 17.04.2014 r.

22.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 77.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Betmiga	0
	mirabegron	1
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Betmiga	2
	mirabegron	3
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Betmiga OR mirabegron	19
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Betmiga OR mirabegron	52
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	Betmiga OR mirabegron	0
URPLWMIPIB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Betmiga	0
	mirabegron	0

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 22.04.2014 r.

22.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>) [79]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych*, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1:1, przeprowadzona za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia, zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 128 z 896 (14,3%) chorych, w grupie MIR było to – 59 z 442 (13,3%) chorych, najczęściej z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (5,0%) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych (4,1%), natomiast w grupie PLC – 69 z 454 (15,2%), najczęściej również z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (6,4%) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych (3,7%);</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar mikcji co najmniej 1 raz w trakcie badania. W ramach oceny nietrzymania moczu uwzględniono wszystkich chorych, których zakwalifikowano do populacji z tym problemem. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Astellas Pharma Inc.</p> <p>Liczba ośrodków: 132 (USA i Kanada);</p> <p>Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. <i>run-in</i>), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy w wieku ≥ 18 lat, u których występowały objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy; ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby; ⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (w 3 lub 4 stopniu), z lub bez nietrzymania moczu podczas 3-dniowego okresu czasu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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; ⊗ obecność stałego cewnikowania; ⊗ potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych; ⊗ przewlekły stan zapalny; ⊗ kamica pęcherza moczowego; ⊗ radioterapia w obrębie miednicy w wywiadzie; ⊗ choroba nowotworowa narządów w obrębie miednicy obecnie lub w wywiadzie; ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg); ⊗ przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB, których stosowania nie można zaprzestać

Badanie <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>) [79]		
w sposób bezpieczny w czasie skryningu do badania.		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	442	453
Odsetek mężczyzn	27,1	23,8
Średni wiek (SD) [lata]	59,2 (13,5)	60,1 (13,8)
Rasa biała, n (%)	391 (88,5)	395 (87,2)
Typ OAB, n (%) [^]	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	135 (31,8)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	156 (36,7)
	Parcie naglące z częstomoczem	134 (31,5)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: chorzy otrzymywali raz dziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie;		
Interwencja kontrolna: chorzy otrzymali raz dziennie placebo doustnie;		
PUNKTY KOŃCOWE		
Uwzględnione punkty końcowe:		
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności (epizody nietrzymania moczu w ciągu doby) – uwzględniono na podstawie <i>Raportu STA</i>; • ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC. 		
Nieuwzględnione punkty końcowe:		
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności – brak wyników w podgrupie chorych leczonych w II linii w badaniu pierwotnym; • ocena bezpieczeństwa MIR 100 mg względem PLC. 		
UWAGI		
Do analizy włączono dodatkowo <i>Raport STA</i> oraz publikacje <i>Nitti 2013c</i> , <i>Nitti 2014</i> oraz <i>Wagg 2014</i> , w których dla punktów końcowych niedostępnych w badaniach pierwotnych przedstawiono wyniki 3 badań randomizowanych, w tym badania <i>ARIES</i> .		
<i>Raport STA</i> wykorzystano w celu uzupełnienia wyników dla oceny skuteczności a pozostałe publikacje stanowiły uzupełnienie oceny bezpieczeństwa.		

*badanie oceniało MIR w dawce 50 mg i 100 mg, jednak wyniki dla dawki 100 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

[^]dane na podstawie N=425 w grupie MIR oraz N=433 w grupie PLC;

Źródło: opracowanie własne

Badanie CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013) [74]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych*, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: nie (podano jedynie informację o randomizacji do grup w stosunku 1:1:1);

Zaślepienie: pojedyncze w okresie pierwszych 2 tyg. udziału chorych w badaniu (*run-in*) a następnie podwójne w kolejnych 12 tyg. trwania badania;

Opis metody zaślepienia: nie;

Opis utraty chorych z badania:

- ⊗ w czasie pierwszych 2 tygodni (*run-in*) łącznie utracono 724 chorych (35,7%), z czego 501 (24,7%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji do badania, 18 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 154 (7,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 29 (1,4%) utracono z okresu obserwacji, 5 (0,2%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 17 (0,8%) z innych przyczyn;
- ⊗ w czasie trwania badania łącznie utracono:
 - z grupy MIR 50 mg łącznie 54 chorych (12,3%), z czego 12 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 18 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,7%) utracono z okresu obserwacji, 8 (1,8%) z powodu naruszenia protokołu badania, 3 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 10 (2,3%) z innych przyczyn;
 - z grupy PLC łącznie 66 chorych (15,2%), z czego 15 (3,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 20 (4,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 11 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji do badania oraz 10 (2,3%) z innych przyczyn;

Skala Jadad: 3/5

Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar dla pierwszorzędnego punktu końcowego w skuteczności - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania; natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Astellas Pharma Inc.

Liczba ośrodków: 151 (56 z Europy i 95 z Ameryki Północnej);

Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia oraz 2 tygodnie okresu obserwacji (*last visit*);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy ≥ 18 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;
- ⊗ 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.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ średnia całkowita objętość moczu w ciągu doby $> 3\ 000$ ml w okresie uzupełniania dzienniczka mikcji;
- ⊗ wysiłkowe nietrzymanie moczu lub mieszane nietrzymanie moczu tj. wysiłkowe lub z parcia naglącego, gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym.

Badanie CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013) [74]		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	440	433
Odsetek mężczyzn	31,1	30,5
Średni wiek (SD) [lata]	60,3 (12,22)	58,2 (13,73)
Rasa biała, n (%)	400 (90,9)	389 (89,8)
Typ OAB, n (%)**	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	164 (38,5)
	Parcie naglące z częstomoczem	114 (26,8)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	148 (34,7)
Wcześniejsza farmakoterapia z powodu OAB, n (%)	206 (48,4)	217 (52,3)
Przyczyny przerwania dotychczasowego leczenia farmakologicznego, n (%)^	Niewystarczająca skuteczność	143 (69,4)
	Niska tolerancja leku	59 (28,6)
Zabieg chirurgiczny z powodu OAB w wywiadzie, n (%)	b/d	b/d
Średni czas trwania objawów OAB [mies.]	93,7	91,4
INTERWENCJA		
Interwencja badana: chorzy otrzymywali codziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie;		
Interwencja kontrolna: chorzy otrzymali codziennie placebo doustnie;		
PUNKTY KOŃCOWE		
Uwzględnione punkty końcowe:		
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności (epizody nietrzymania moczu w ciągu doby) – uwzględniono na podstawie <i>Raportu STA</i>; • ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC. 		
Nieuwzględnione punkty końcowe:		
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności – brak wyników w podgrupie chorych leczonych w II linii w badaniu pierwotnym; • ocena bezpieczeństwa MIR 25 mg względem PLC. 		
UWAGI		
Do analizy włączono dodatkowo <i>Raport STA</i> oraz publikacje <i>Nitti 2013c</i> , <i>Nitti 2014</i> oraz <i>Wagg 2014</i> , w których dla punktów końcowych niedostępnych w badaniach pierwotnych przedstawiono wyniki 3 badań randomizowanych, w tym badania CAPRICORN.		
<i>Raport STA</i> wykorzystano w celu uzupełnienia wyników dla oceny skuteczności a pozostałe publikacje stanowiły uzupełnienie oceny bezpieczeństwa.		

*badanie oceniało MIR w dawce 25 mg i 50 mg, jednak wyniki dla dawki 25 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

**MIR: N=426; PLC: N=415;

^możliwe odpowiedzi: niewystarczająca skuteczność, niska tolerancja leku lub inne przyczyny;

Źródło: opracowanie własne

Badanie DRAGON (publikacja Chapple 2013b) [69]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych*, z aktywną grupą kontrolną oraz placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe**

Opis metody randomizacji: nie;

Zaślepienie: pojedyncze w okresie pierwszych 2 tyg. udziału chorych w badaniu (*run-in*) a następnie podwójne w kolejnych 12 tyg. trwania badania;

Opis metody zaślepienia: nie;

Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono:

- ⊗ z grupy MIR 50 mg łącznie 16 chorych (9,5%), z czego 4 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) utracono z okresu obserwacji, 2 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 2 (1,2%) z innych przyczyn (*non-compliance* oraz rezygnacja chorego z udziału w badaniu);
- ⊗ z grupy PLC łącznie 12 chorych (7,1%), z czego 5 (3,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,6%), dla którego nie przedstawiono danych o powodzie utraty z badania.

Skala Jadad: 3/5

Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar dla pierwszorzędnego punktu końcowego w skuteczności - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania; natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Astellas Pharma Inc.

Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków);

Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy w wieku co najmniej 18 lat, u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;
- ⊗ 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.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ klinicznie istotne zatkanie odpływu pęcherza;
- ⊗ istotna objętość moczu zalegającego po mikcji (>200 ml);
- ⊗ nietrzymanie moczu, w którym decydującym czynnikiem był wysięk;
- ⊗ stosowanie cewników na stałe lub przerywanego samocewnikowania;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ 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;
- ⊗ przeciwwskazania do stosowania leków antymuskarynowych;
- ⊗ 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);
- ⊗ zastosowanie innych leków stosowanych w leczeniu nietrzymania moczu;
- ⊗ wiadoma lub przypuszczalna nadwrażliwość na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe, mirabegron,

Badanie <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>) [69]		
laktozę lub jakikolwiek składnik tych leków; ⊕ klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa (w tym zaburzenia zapisu EKG) lub choroba naczyń mózgowych; ⊕ jakikolwiek stan mający wpływ na brak możliwości udziału chorego w badaniu (w ocenie badacza).		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	167	166
Odsetek mężczyzn	10,8	9,0
Średni wiek (SD) [lata]	56,9 (12,5)	57,1 (12,9)
Rasa biała, n (%)	162 (97,0)	166 (100,0)
Typ OAB, n (%)	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	67 (40,1)
	Bez nietrzymania moczu	53 (31,7)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (przy czym parcie naglące było czynnikiem dominującym)	47 (28,1)
Zabieg chirurgiczny z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		b/d
Wcześniej stosowana farmakoterapia, n (%)	Tak, co najmniej jedna skuteczna	39 (23,4)
	Tak, przy czym żadna z nich skuteczna	38 (22,8)
	Nie	90 (53,9)
	Terapia nielekowa	49 (29,3)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]		b/d
INTERWENCJA		
Interwencja badana: chorzy otrzymywali codziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie; Interwencja kontrolna: chorzy otrzymali codziennie placebo doustnie;		
PUNKTY KOŃCOWE		
Uwzględnione punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC. 		
Nieuwzględnione punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności – brak wyników w podgrupie chorych leczonych w II linii; ocena bezpieczeństwa MIR 25, 100, 200 mg względem PLC oraz dla TOL. 		

*badanie oceniało MIR w dawce 25 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg, jednak wyniki dla dawek innych niż 50 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

**aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4 mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była jego celem, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia;

Źródło: opracowanie własne

Nitti 2013b [81]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych*, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1:1;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia, zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;

Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 5 ze 135 (3,7%) chorych, w grupie MIR było to – 3 z 70 (4,3%) chorych, z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2,8%) oraz złamania protokołu badania (1,4%), natomiast w grupie PLC – 2 z 65 (3,1%), oba przypadki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

Skala Jadad: 3/5

Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono cystometrię (pomiar maksymalnego przepływu cewkowego oraz ciśnienia wypieracza w czasie maksymalnego przepływu cewkowego – wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania). Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Astellas Pharma Inc.

Liczba ośrodków: 32 (USA i Kanada);

Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu eliminacji leków (tzw. wash-out), jeśli był wymagany, następnie 12 tygodni okresu leczenia;

Analiza statystyczna: poziom mocy testu 0,9;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority* (dotyczy kluczowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności. W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie wskazano podejścia do testowanej hipotezy badawczej, w związku z czym w niniejszej analizie analizowano te wyniki zgodnie z podejściem *superiority*)

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ mężczyźni w wieku ≥ 45 r.ż., u których występowały objawy z dolnego odcinka dróg moczowych od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ ogólny wynik w I-PPS** wynoszący co najmniej 8;
- ⊗ wynik BOOI*** wynoszący co najmniej 20;
- ⊗ maksymalny przepływ cewkowy nie większy niż 12 ml/sek. przy objętości oddanego moczu wynoszącej co najmniej 120 ml, oceniony podczas reprezentatywnego badania;
- ⊗ wyniki parametrów biochemicznych i hematologicznych w normie, jeśli występowała klinicznie istotna zmiana, chory był włączany do badania na podstawie oceny badacza.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ obecność cewnika na stałe;
- ⊗ zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 12 mies.;
- ⊗ choroba nowotworowa (w tym rak gruczołu krokowego) obecnie lub w przeszłości lub radioterapia w obrębie miednicy w ciągu ostatnich 5 lat, z wyłączeniem podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry, wyleczonego z powodzeniem wyleczonego;
- ⊗ diagnoza lub obecność w wywiadzie pęcherza neurogennego;
- ⊗ objawowa infekcja dróg moczowych obecna lub w przeszłości oraz nawracające infekcje dróg moczowych (co najmniej 3 epizody w ciągu ostatnich 12 mies.);
- ⊗ operacja prostaty planowana lub w przeszłości, albo inne procedury inwazyjne (z wyłączeniem biopsji gruczołu krokowego) w ciągu 12 mies.;
- ⊗ schorzenia dróg moczowych takiej jak: przewlekłe zapalenia, w tym przewlekłe zapalenie gruczołu

Nitti 2013b [81]

krokowego, kamica pęcherza lub moczowodu oraz inne przyczyny niedrożności przepływu moczu, jak zwężenie szyjki pęcherza i cewki moczowej;

- ⊗ klinicznie istotne choroby układu sercowo-naczyniowego lub naczyń mózgowych w ciągu 6 mies. przed screeningiem, np. zawał mięśnia sercowego, niekontrolowana dusznica bolesna, znacząca arytmia komorowa, udar mózgu, nadciśnienia – spoczynkowe skurczowe ciśnienie tętnicze co najmniej 160 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe co najmniej 100 mm Hg;
- ⊗ klinicznie istotne zaburzenia EKG oraz chorzy z czynnikami ryzyka częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (klasa II-IV wg. New York Heart Association - niewydolności serca, hipokaliemia, rodzinny zespół długiego QT) przyjmujący leki mogące wydłużać odstęp QT;
- ⊗ tętno poniżej 45 lub powyżej 100 uderzeń na minutę;
- ⊗ leczenie niefarmakologiczne, w tym terapia elektrostymulacji lub rozpoczęcie programu ćwiczenia pęcherza w ciągu 2 tyg. przed badaniem lub w jego trakcie;
- ⊗ stosowanie leków zastrzeżonych było dozwolone jeśli chory brał długoterminowo tą samą dawkę leku, która nie uległa zmianie w ciągu 30 dni przed wejściem do badania;
- ⊗ diagnoza lub obecność w wywiadzie neuropatii cukrzycowej;
- ⊗ znana lub podejrzewana nadwrażliwość na mirabegron, innych antagonistów beta-3-adrenergicznych, laktozę lub inne dowolne substancje pomocnicze;
- ⊗ uczestnictwo chorego w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym na 30 dni przed screeningiem;
- ⊗ łączna dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml zweryfikowana podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji, na początku badania;
- ⊗ zaburzenia czynności nerek lub wątroby (wyniki 2-krotnej górnej granicy wartości prawidłowych parametrów oraz uznanie ich przez badacza za klinicznie istotne);
- ⊗ stosowanie zabronionych leków w ciągu ostatnich 2 tyg., tj.: leki antymuskarynowe/przeciwskurczowe, alfa-antagoniści, substraty CYP P450 2D6 i CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, inhibitory CYP2D6 i CYP3A4, induktory CYP3A4, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, antagoniści beta-adrenergiczni oraz leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, dodatkowo inhibitory 5a-reduktazy nie mogły być stosowane w ciągu ostatnich 3 mies. przed rozpoczęciem badania).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	64	63
Odsetek mężczyzn	b/d	b/d
Średni wiek (SD) [lata]	64,3 (8,80)	60,9 (8,35)
Rasa biała, n (%)	56 (87,5)	54 (85,7)

INTERWENCJA

Interwencja badana: chorzy otrzymywali raz dziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie;

Interwencja kontrolna: chorzy otrzymali raz dziennie placebo doustnie;

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione punkty końcowe:

- ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC.

Nieuwzględnione punkty końcowe:

- ocena skuteczności – brak wyników w podgrupie chorych leczonych w II linii;
- ocena bezpieczeństwa MIR 100 mg względem PLC.

*badanie oceniało MIR w dawce 50 mg i 100 mg, jednak wyniki dla dawki 100 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

**wyniki międzynarodowej skali objawów ze strony gruczołu krokowego (ang. *International Prostate Symptom Score*, IPSS);

*** wskaźnik oceny przeszkody podpęcherzowej (ang. *Bladder outlet obstruction index*, BOOI);

Źródło: opracowanie własne

Otsuki 2013 [84]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, w grupach równoległych[^], z grupą kontrolną^{^^} Przydział chorych do grup: Chorzy po niepowodzeniu terapii antymuskarynowej zostali przydzieleni do grupy badanej MIR. Skala NOS: n/d Skala NICE: 5/8 Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 46 (27,1%) chorych w tym w grupie badanej – 34 (43,0%) chorych głównie z powodu braku korzyści z leczenia (25,3%), wystąpienia zdarzeń niepożądanych (10,1%) oraz z powodu zgonu (7,6%); Klasyfikacja AOTM: niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM Sponsor: brak danych Liczba ośrodków: brak danych Okres obserwacji: 8 tygodni Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wiek ≥ 50 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego; ⊗ co najmniej jeden epizod parcia nagłego co najmniej raz w tygodniu; ⊗ co najmniej 2 punkty w skali intensywności nagłego parcia na mocz (OABSS); ⊗ brak prawidłowej odpowiedzi na leczenie lekami antymuskarynowymi w wywiadzie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wysiłkowe nietrzymanie moczu; ⊗ rak gruczołu krokowego; ⊗ rak pęcherza moczowego; ⊗ kamienie w pęcherzu moczowym; ⊗ infekcje dróg moczowych; ⊗ śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego; ⊗ wielomocz (więcej niż 3 l moczu na dzień); ⊗ objętość zalegającego moczu po mikcji większa lub równa 100ml. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	
Liczba chorych	45	
Odsetek mężczyzn [%]	80,0	
Średni wiek [lata]	74,1	
Średnia wartość OABSS na początku badania	8,56	
Średnia wartość OABSS w 8. tygodniu	6,76	
Średnia objętość gruczołu krokowego [ml]	24,0	
Liczba chorych stosujących inne leki, n (%)	alfa-blokery	15 (33,0)
	Tamsulosyn	5 (11,1)
	Naftopidyl	7 (15,6)
	Silodosyn	3 (6,7)
Liczba chorych stosujących leki antymuskarynowe przed rozpoczęciem	Solifenacyna	21 (46,7)
	Imidafenacyna	12 (26,7)

Otsuki 2013 [84]		
badania, n (%)	Tolterodyna	10 (22,2)
	Propiweryna	2 (4,4)
	Oksybutynina	0 (0,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: chorzy ambulatoryjni przyjmowali doustnie mirabegron w dawce 50 mg, raz na 14 dni. Mirabegron w dawce 50 mg do przyjmowania raz dziennie został przepisany jedynie tym chorym, którzy co 2 tygodnie zgłaszali się do szpitala na kontrolę. – opis zastosowanej interwencji niejasny. Nie jest możliwe stwierdzenie czy MIR w dawce 50 mg na dobę był stosowany u wszystkich czy u większości chorych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności dla grupy chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi (zmiana wyniku kwestionariusza OABSS, jakość życia wg IPSS-QOL oraz objętość moczu zalegającego po mikcji); ocena bezpieczeństwa dla wszystkich grup łącznie. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności – wyniki dla pozostałych 2 grup chorych. 		

^badanie oceniało MIR u chorych nowozdiagnozowanych oraz opornych na wcześniejsze leczenie lekami antymuskarynowymi, jednak wyniki dla grupy chorych nowo zdiagnozowanych nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

^^grupą kontrolną była grupa chorych otrzymujących leki antymuskarynowe, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była jego celem, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia;

Źródło: opracowanie własne

Badanie SCORPIO (Khullar 2013a, 2013b) [75, 76]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, prowadzone w grupach równoległych*, z kontrolą aktywną oraz placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe**

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1:1:1, przeprowadzona za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo ze stratyfikacją na podstawie kraju, w którym przeprowadzono badanie, przygotowanego przez firmę Pierrel Research Europe GmbH. Przydział do grup został osiągnięty poprzez interaktywny system odpowiedzi.

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia, zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;

Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 101 (10,2%) chorych w tym w grupie MIR – 44 (4,4%) chorych, najczęściej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (1,3%) oraz wycofania zgody na udział w badaniu (1,1%), natomiast w grupie PLC – 57(5,7%), najczęściej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2,5%);

Skala Jadad: 5/5

Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny skuteczności analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar mikcji - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania; natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Astellas Pharma Global Development, Inc.

Liczba ośrodków: 189 (Europa i Australia);

Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. run-in), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy w wieku ≥ 18 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby;
- ⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego, z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ dozwolone zastosowanie induktorów CYP3A4, diuretyków pętlowych, alfa- blokerów i inhibitorów 5alfa – reduktazy jeśli chory brał długoterminowo tą samą dawkę, która nie uległa zmianie w ciągu miesiąca przed wejściem do badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ 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);
- ⊗ obecność klinicznie istotnego utrudnienia/przeszkody odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu (według uznania badacza);
- ⊗ znaczne wysiłkowe nietrzymanie moczu lub z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego), gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;
- ⊗ obecność cewnika na stałe lub samocewnikowanie przerywane;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub

Badanie SCORPIO (Khullar 2013a, 2013b) [75, 76]

średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg);

- ⊗ 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;
- ⊗ 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;
- ⊗ znana lub przypuszczalna nadwrażliwości na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe mirabegron, inne leki z grupy agonistów receptorów beta-3-adrenergicznych lub któregośkolwiek inny nieaktywny składnik badanego leku;
- ⊗ otrzymywanie leczenia niefarmakologicznego w tym terapii elektrostymulacji (program ćwiczenia pęcherza lub mięśni dna miednicy, który rozpoczęto ponad 30 dni przed wejściem do badania mógł być kontynuowany);
- ⊗ 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);
- ⊗ leczenie dowolnym lekiem lub urządzeniem w ramach badania klinicznego w ciągu 30 dni (90 dni w Wielkiej Brytanii) przed okresem screeningu;
- ⊗ obecność schorzenia klinicznie istotnego, które w opinii badacza uniemożliwia udział w badaniu.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		493	494
Odsetek mężczyzn		27,6	27,9
Średni wiek (SD) [lata]		59,1 (12,36)	59,2 (12,30)
Rasa biała, n (%)		488 (99,0)	490 (99,2)
Typ OAB, n (%) [^]	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	192 (40,6)	201 (41,9)
	Parcie naglące z częstomoczem	173 (36,6)	177 (36,9)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie parcie naglące było czynnikiem dominującym)	108 (22,8)	102 (21,3)
Zabieg chirurgiczny z powodu OAB w wywiadzie, n (%) [^]		33 (7,0)	22 (4,6)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%) [^]	Ogółem	240 (50,7)	238 (49,6)
	Solifenacyn	107 (44,6)	127 (53,4)
	Oksybutynina	82 (34,2)	77 (32,4)
	Tolterodyna	59 (24,6)	69 (29,0)
	Trospium	45 (18,8)	44 (18,5)
	Propiweryna	23 (9,6)	22 (9,2)

Badanie SCORPIO (Khullar 2013a, 2013b) [75, 76]			
	Daryfenacyna	8 (3,3)	14 (5,9)
	Fezoterodyna	1 (0,4)	4 (1,7)
Przyczyny przerwania dotychczasowego leczenia farmakologicznego, n (%)***^	Niewystarczająca skuteczność	160 (66,7)	159 (66,8)
	Niska tolerancja leku	65 (27,1)	68 (28,6)
	Niewystarczająca skuteczność oraz niska tolerancja leku	28 (11,7)	26 (10,9)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]^		78,7 (85,68)	76,9 (92,15)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: chorzy otrzymywali codziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie;			
Interwencja kontrolna: chorzy otrzymali codziennie placebo doustnie;			
PUNKTY KOŃCOWE			
Uwzględnione punkty końcowe:			
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności w podgrupie chorych leczonych w II linii (średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu oraz średnia zmiana częstości mikcji); • ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC. 			
Nieuwzględnione punkty końcowe:			
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności – wyniki dla chorych niezależnie od linii leczenia; • ocena bezpieczeństwa MIR 100 mg względem PLC oraz dla TOL. 			
UWAGI			
Do analizy włączono dodatkowo <i>Raport STA</i> oraz publikacje <i>Nitti 2013c</i> , <i>Nitti 2014</i> oraz <i>Wagg 2014</i> , w których dla punktów końcowych niedostępnych w badaniach pierwotnych przedstawiono wyniki 3 badań randomizowanych, w tym badania <i>SCORPIO</i> .			
<i>Raport STA</i> wykorzystano w celu uzupełnienia wyników dla oceny skuteczności a pozostałe publikacje stanowiły uzupełnienie oceny bezpieczeństwa.			

*badanie oceniało MIR w dawce 50 mg i 100 mg, jednak wyniki dla dawki 100 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

**aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4 mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ ich ocena nie była jego celem, przez co nie spełniły one kryteriów włączenia;

***chorzy mogli wybrać więcej niż jedną odpowiedź;

^dane na podstawie N=473 w grupie MIR oraz N=480 w grupie PLC;

Źródło: opracowanie własne

Badanie SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) [66]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, prowadzone w grupach równoległych*, wielośrodkowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja do 1 z 12 grup w stosunku 2:2:2:2:1:1:1:1:1:1:1:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego, centralnego systemu rozpoznawania ze stratyfikacją na podstawie płci, kategorii wiekowej (<65 r.ż. i ≥65 r.ż.) oraz regionu geograficznego (zachodnia Europa i wschodnia Europa);

Zaślepienie: pojedyncze w okresie wstępnym badania trwającym 2 tyg. (tzw. *run-in*), a następnie podwójne w czasie kolejnych 12 tygodni trwania badania;

Opis metody zaślepienia: podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii. W trakcie fazy leczenia wszystkie opakowania leków były opatrzone nadrukami z numerem leku. Numery przypisane były do każdego chorego w elektronicznym systemie raportowym. Chorzy otrzymywali 3 tabletki dziennie: SOL (w dawce 2,5 mg, 5,0 mg lub 10 mg) lub PLC, MIR w dawce 25 mg lub PLC oraz MIR w dawce 50 mg lub PLC. Zarówno chorzy jak i personel medyczny nie byli świadomi przypisanej do chorego terapii, poza wyjątkowymi okolicznościami związanymi z koniecznością ujawnienia terapii. W celu zapewnienia zaślepienia tabletki zawierające leki oraz placebo, a także ich opakowania były nierozróżnialne dzięki zastosowaniu podwójnego maskowania;

Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 67 z 1306 (5,1%) chorych w tym 27 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (1,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 14 (1,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 3 (0,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 2 (0,2%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5

Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny zmiany objętości moczu oddawanego podczas mikcji oraz średniej liczby mikcji w ciągu doby analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku w fazie zaślepienia badania oraz u których przeprowadzono badania skuteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz co najmniej 1 raz w trakcie badania. W ramach oceny częstości nietrzymania moczu w ciągu doby uwzględniono wszystkich chorych z populacji FAS, u których wystąpił co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu w pomiarach początkowych. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanego leku w fazie podwójnego zaślepienia;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Astellas Pharma Inc.;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 12 tygodni okresu leczenia;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p = 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

W badaniu selekcja chorych została przeprowadzona wieloetapowo. Dla każdego z 3 etapów selekcji przedstawiono oddzielne kryteria włączenia i wykluczenia chorych.

Wizyta pierwsza – screening:

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy w wieku ≥ 18 lat;
- ⊗ indeks masy ciała między 18 a 35 kg/m² oraz całkowita masa ciała między 50 a 95 kg;
- ⊗ świadoma zgoda na udział we wszystkich procedurach wiążących się z udziałem w badaniu zatwierdzona przez niezależną komisję etyczną;
- ⊗ 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;
- ⊗ objawy OAB (nietrzymanie moczu, naglące parcie, częste oddawanie moczu) od co najmniej 3 miesięcy.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ ciąża, karmienie piersią oraz planowane próby poczęcia w trakcie trwania badania;
- ⊗ obecność klinicznie istotnej przeszkody podpęcherzowej z ryzykiem zatrzymania moczu (w ocenie badacza);

Badanie SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) [66]

- ⊗ objętość moczu zalegającego po mikcji (>150 ml);
- ⊗ 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;
- ⊗ nadreaktywność wypieracza z przyczyn neurologicznych;
- ⊗ obecność stałego cewnikowania lub samodzielne czasowe cewnikowanie;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ przewlekłe zakażenie tj., śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie w pęcherzu, radioterapia miednicy w wywiadzie, nowotwory narządów miednicy obecnie lub w wywiadzie;
- ⊗ zabiegi w obrębie dolnych dróg moczowych lub w dolnym obszarze miednicy w wywiadzie (z wyjątkiem cystoskopii);
- ⊗ podawanie leków dopęcherzowo w czasie ostatnich 12 miesięcy (m.in. toksyna botulinowa);
- ⊗ 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;
- ⊗ istotnie klinicznie choroby sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed screeningiem;
- ⊗ terapie niefarmakologiczne włączając terapie elektrostymulujące (z wyjątkiem programu ćwiczenia pęcherza lub ćwiczeń mięśni dna miednicy, które zostały rozpoczęte więcej niż 30 dni przed screeningiem);
- ⊗ terapia lekami przeznaczonymi do leczenia OAB lub lekami zabronionymi do stosowania;
- ⊗ znana lub podejrzana nadwrażliwość na solifenacyd, mirabegron lub inne składnik stosowanego leku;
- ⊗ choroby neurologiczne lub wady mające znaczący wpływ na funkcje pęcherza;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg);
- ⊗ 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.

Wizyta 2 – okres run-in z PLC

Kryteria włączenia:

- ⊗ spełnianie wszystkich kryteriów włączenia oraz niespełnianie żadnego kryterium wykluczenia obowiązującego przy pierwszej wizycie.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ objawy zakażenia układu moczowego (liczba bakterii w moczu >100 000 kolonii bakterii [cfu/ml]). 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;
- ⊗ wydłużenie odcinka QT >450 msec lub ryzyko zespołu długiego QT (obecność zespołu długiego QT w wywiadzie rodzinnym, hipokaliemia) lub stosowanie leków używanych w leczeniu zespołu długiego QT;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy >150 $\mu\text{mol/l}$ 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.

Wizyta 3 – przed randomizacją do grup

Kryteria włączenia:

- ⊗ spełnianie wszystkich kryteriów włączenia oraz niespełnianie żadnego kryterium wykluczenia obowiązującego przy pierwszej wizycie;
- ⊗ średnia częstość mikcji większa lub równa 8 w ciągu doby w trakcie prowadzenia 3-dniowego dzienniczka mikcji (z wykluczeniem epizodów nietrzymania moczu);
- ⊗ co najmniej jeden epizod parcia naglącego (stopień 3 lub 4), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 24-godzinnego okresu notowania informacji dot. mikcji.

Kryteria wykluczenia:

Badanie SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) [66]		
<ul style="list-style-type: none"> * łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3 000 ml podczas okresu notowania informacji dot. mikcji; * ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe \geq 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe \geq 110 mm Hg). 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Dane demograficzne dla grupy SAF^		
Liczba chorych	78	81
Odsetek mężczyzn	33,3	33,3
Średni wiek (SD) [lata]	53,4 (14,0)	54,6 (13,4)
Rasa biała, n (%)	78 (100,0)	81 (100,0)
Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS^^		
Liczba chorych	77	80
Typ OAB, n (%)	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	18 (23,4)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	10 (13,0)
	Częstomocz/pacie naglące bez nietrzymania moczu	48 (62,3)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)	38 (49,4)	40 (50,0)
Średnia liczba mikcji w ciągu 24h (SD)	10,8 (2,3)	10,4 (2,0)
Średnia objętość zatrzymanego moczu (SD) [ml]	154,9 (50,0)	157,0 (52,8)
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24h (SD)	6,6 (4,0)	5,3 (3,1)
Średni poziom epizodów parcia naglącego (SD)	2,6 (0,5)	2,4 (0,5)
Średnia liczba epizodów parcia nocnego w ciągu 24h (SD)	2,3 (1,5)	2,2(1,6)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]	57,3 (66,9)	48,5 (38,6)
Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS^^^		
Liczba chorych	18	17
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24h (SD)^^	1,3 (1,0)	0,9 (0,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: chorzy otrzymywali raz dziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie przez 12 tygodni; Interwencja kontrolna: chorzy otrzymali raz dziennie placebo doustnie przez okres 12 tygodni;</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ocena skuteczności – brak wyników w podgrupie chorych leczonych w II linii; * ocena bezpieczeństwa w grupach innych niż MIR 50 mg oraz PLC (SOL w różnych dawkach oraz MIR 25 mg). 		

*badanie oceniało PLC, MIR w dawce 25 mg i 50 mg, SOL w dawce 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg, SOL 2,5 mg + MIR 25 mg, SOL 2,5 mg + MIR 50 mg, SOL 5 mg + MIR 25 mg, SOL 5 mg + MIR 50 mg, SOL 10 mg + MIR 25 mg oraz SOL 10 mg + MIR 50mg, jednak uwzględniono jedynie wyniki dla MIR w dawce 50 mg oraz dla grupy PLC, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

[^]SAF – ang. *safety analysis set* - chorzy, włączeni do analizy bezpieczeństwa, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku;

^{^^}FAS – ang. *full analysis set* – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku w fazie zaślepionej badania oraz u których przeprowadzono badania skuteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz co najmniej 1 raz w trakcie badania;

^{^^^}FAS-I – chorzy, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku, u których wystąpił co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu w pomiarach początkowych;

Źródło: opracowanie własne

Badanie TAURUS (publikacja Chapple 2013a) [70]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, prowadzone w grupach równoległych*, z kontrolą aktywną, wielośrodkowe, międzynarodowe**

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1:1, przeprowadzona za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo, przygotowanego przez firmę Pierrel Research Europe (Essen, Germany);

Zaślepienie: pojedyncze w okresie wstępnym badania trwającym 2 tyg. (tzw. *run-in*), a następnie podwójne w kolejnych w czasie 52 tygodni trwania badania;

Opis metody zaślepienia: podczas wstępnego okresu badania, gdy uczestnicy otrzymywali placebo jedynie oni nie byli świadomi zastosowanej terapii, natomiast w okresie dalszego leczenia choroby, badacze, personel badawczy oraz sponsor nie znali wyników przydziału do danej interwencji oraz interwencji stosowanej w poprzednim badaniu, w którym brali udział włączeni do badania chorzy;

Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 557 (22,7%) chorych w tym w grupie MIR 50 mg – 186 (22,8%) chorych, najczęściej z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (8,0%), wystąpienia zdarzeń niepożądanych (6,4%), braku widocznych efektów leczenia (4,2%), przerwania badania przez chorego (1,7%), nie kwalifikowalności (0,9%), z powodu innych przyczyn (0,9%), naruszenia protokołu (0,7%) oraz z powodu nie otrzymania ani jednej dawki leku (0,1%);

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku (w ramach oceny skuteczności wyniki dla populacji PP: analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których przeprowadzono pomiar mikcji - wyjściowo oraz co najmniej 1 raz w trakcie badania lub wszystkich chorych wspomnianych powyżej, u których wystąpił jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania);

Klasyfikacja AOTM: IIA

Sponsor: Astellas Pharma Global Development, Inc.

Liczba ośrodków: 306 (Europa, USA, Kanada, Afryka Południowa, Australia i Nowa Zelandia);

Okres obserwacji: 2 tygodnie okresu wstępnego badania (tzw. *run-in*), podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC, następnie 52 tygodnie leczenia;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy w wieku powyżej 18 r.ż., u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 3 miesięcy;
- ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ co najmniej trzy epizody parcia naglącego (stopień 3 lub 4), z lub bez nietrzymania moczu, podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ kobiety karmiące piersią lub w ciąży, planujące zająć w ciąży 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);
- ⊗ obecność klinicznie istotnej przeszkody podpęcherzowej z ryzykiem zatrzymania moczu (w ocenie badacza);
- ⊗ znaczne wysiłkowe nietrzymanie moczu lub z nietrzymaniem moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego), gdzie „wysiłek” był czynnikiem dominującym określonym przez badacza;
- ⊗ obecność cewnika na stałe lub samocewnikowanie przerywane;
- ⊗ neuropatia cukrzycowa;
- ⊗ potwierdzona objawowa infekcja dróg moczowych, przewlekłe zapalenie takie jak: śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego, kamienie pęcherza moczowego, radioterapia w obrębie miednicy w przeszłości, choroba nowotworowa narządów miednicy obecnie lub w przeszłości;

Badanie TAURUS (publikacja Chapple 2013a) [70]

- ⊗ 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;
- ⊗ otrzymanie leczenia niefarmakologicznego w tym terapii elektrostymulacji (program ćwiczenia pęcherza lub mięśni dna miednicy, który rozpoczęto ponad 30 dni przed wejściem do badania mógł być kontynuowany);
- ⊗ przyjmowanie leków przeznaczonych do leczenia OAB;
- ⊗ znana lub przypuszczalna nadwrażliwości na tolterodynę, inne leki antymuskarynowe mirabegron, inne leki z grupy agonistów receptorów beta-3-adrenergicznych lub któregośkolwiek inny nieaktywny składnik badanego leku;
- ⊗ obecność schorzenia klinicznie istotnego, które w opinii badacza uniemożliwia udział w badaniu;
- ⊗ 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;
- ⊗ łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dot. mikcji;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy >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;
- ⊗ ciężkie nadciśnienie (zdefiniowane jako średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg);
- ⊗ nieprawidłowe EKG, które wyklucza chorego z badania.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (MIR)
Dane dla populacji SAF^a		
Liczba chorych		812
Odsetek mężczyzn		25,9
Wiek [lata]	Średnia (SD)	59,2 (12,56)
	<65 r.ż., n (%)	523 (64,4)
	<75 r.ż., n (%)	737 (90,8)
Rasa biała, n (%)		778 (95,8)
Typ nietrzymania moczu, n (%)	Nietrzymanie moczu wyłącznie z parcia naglącego	296 (36,5)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych (wysiłkowe oraz z parcia naglącego, gdzie parcie naglące było czynnikiem dominującym)	232 (28,6)
	Parcie naglące z częstomoczem	284 (35,0)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		446 (54,9)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]		87,4 (96,28)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w badaniach fazy III, n (%)	Placebo	190 (23,4)
	Mirabegron 50 mg	170 (20,9)
	Mirabegron 100 mg	183 (22,5)
	Toltrედyna ER 4 mg	130 (16,0)

Badanie TAURUS (publikacja Chapple 2013a) [70]		
	Brak leczenia	139 (17,1)
Najczęściej zgłaszane objawy kliniczne i choroby współistniejące w wywiadzie wg klasyfikacji MedDRA, n (%)	Nadciśnienie tętnicze	348 (42,9)
	Usunięcie macicy	145 (17,9)
	Objawy menopauzy	167 (20,6)
	Nadwrażliwość na leki	106 (13,1)
	Depresja	130 (16,0)
Najczęściej raportowane leczenie farmakologiczne stosowane przed rozpoczęciem badania, n (%)	Leki spazmolityczne	446 (54,9)
	Inne leki urologiczne	208 (25,6)
	Preparaty stomatologiczne do stosowania miejscowego	156 (19,2)
	Inhibitory reduktazy HMG-CoA	157 (19,3)
	Inhibitory agregacji płytek krwi (z wyłączeniem heparyny)	147 (18,1)
Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS ^b		
Liczba chorych		789
Średnia liczba mikcji w ciągu 24h (SD)		11,13 (0,10)
Średnia objętość zatrzymanego moczu (SD) [ml]		160,1 (2,09)
Średnia liczba epizodów parcia nocnego w ciągu 24h (SD)		2,08 (0,05)
Średnia wyniku kwestionariusza dotyczącego OAB (SD)	Wpływ objawów na funkcjonowanie	44,6 (0,75)
	Wynik HRQoL	66,5 (0,77)
	Radzenie sobie	60,8 (0,93)
	Troska	65,8 (0,88)
	Sen	62,1 (0,89)
	Czynniki społeczne	81,0 (0,76)
Średni wynik PPBC ³⁹ (SD)		3,9 (0,04)
Średni wynik TS-VAS ⁴⁰ (SD)		4,87 (0,14)
Dane dotyczące parametrów OAB dla grupy FAS-I ^c		
Liczba chorych		479
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24h (SD)		2,66 (0,12)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: chorzy otrzymywali codziennie mirabegron w dawce 50 mg doustnie, przez okres 52		

³⁹ ang. *Patient Perception of Bladder Condition* – stan pęcherza w ocenie chorego;

⁴⁰ ang. *Treatment Satisfaction Visual Analog Scale* – zadowolenie z terapii w wizualnej skali analogowej

Badanie TAURUS (publikacja Chapple 2013a) [70]
tygodni;
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności; • ocena bezpieczeństwa MIR 100 mg oraz dla TOL.

*badanie oceniało MIR w dawce 50 mg i 100 mg, jednak wyniki dla MIR w dawce 100 mg nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

**aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

^aSAF – *safety analysis set* - chorzy, włączeni do analizy bezpieczeństwa, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku;

^bFAS – *full analysis set* – chorzy, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku, u których przeprowadzono pomiar mikcji - wyjściowo oraz co najmniej raz w trakcie badania;

^cFAS-I – chorzy, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku, u których wystąpił co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu na początku badania.

Źródło: opracowanie własne

Yamaguchi 2014 [88]		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, w grupach równoległych, z kontrolą aktywną* oraz placebo</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, po 6 osób w bloku;</p> <p>Zaślepienie: pojedyncze w okresie wstępnym badania trwającym 2 tyg. (tzw. <i>run-in</i>) a następnie podwójne w kolejnych 12 tyg. trwania badania + 2 tyg. okresu obserwacji;</p> <p>Opis metody zaślepienia: podczas okresu <i>run-in</i> chorzy otrzymywali raz dziennie jedną tabletkę MIR placebo oraz jedną kapsułkę TOL placebo. Natomiast podczas dalszego okresu badania uczestnicy otrzymywali raz dziennie jedną tabletkę MIR oraz jedną kapsułkę TOL placebo (grupa aktywnego MIR) lub jedną tabletkę MIR placebo oraz jedną kapsułkę TOL (grupa aktywnej TOL)* lub jedną tabletkę MIR placebo oraz jedną kapsułkę TOL placebo (grupa PLC).</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 85 (7,5%) chorych w tym w grupie MIR – 31 (8,2%) chorych głównie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (3,9%) oraz wycofania zgody na udział w badaniu (2,1%), natomiast w grupie PLC utracono – 31 (8,1%) chorych głównie z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (3,1%) oraz z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2,4%);</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku (w ramach oceny skuteczności wyniki dla populacji PP: analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku oraz u których dostarczono dane przynajmniej jednej badanej zmiennej wyjściowo oraz raz w trakcie badania. W ramach oceny jakości życia (QOL) analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, u których była możliwość obliczenia wyniku przynajmniej jednej z dziewięciu badanych dziedzin oraz którzy przyjmowali leki co najmniej przez 14 dni);</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Astellas Pharma, Inc.</p> <p>Liczba ośrodków: b/d</p> <p>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;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy w wieku co najmniej 20 lat, u których występują objawy zespołu pęcherza nadreaktywnego od przynajmniej 24 tygodni; ⊗ średnia częstość mikcji wynosząca osiem lub więcej razy w ciągu doby; ⊗ 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 mikcji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ łączna średnia dzienna objętość moczu przekraczająca 3000 ml podczas 3-dniowego okresu notowania informacji dotyczących mikcji; ⊗ zdiagnozowane wysiłkowe nietrzymanie moczu; ⊗ objętość zalegającego moczu po mikcji co najmniej 100ml w czasie pomiaru przed badaniem. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MIR)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	369	368
Odsetek mężczyzn	15,7	15,8
Średni wiek (SD) [lata]	58,3 (13,88)	58,2 (14,18)

Yamaguchi 2014 [88]			
Typ nietrzymania moczu, n (%)	Brak objawów	31 (8,4)	39 (10,6)
	Nietrzymanie moczu z powodu parcia naglącego	230 (62,3)	236 (64,1)
	Nietrzymanie moczu z przyczyn mieszanych	108 (29,3)	93 (25,3)
Leczenie farmakologiczne z powodu OAB w wywiadzie, n (%)		233 (63,1)	240 (65,2)
Średni czas trwania objawów OAB (SD) [mies.]		70,0 (66,91)	76,5 (88,42)
Leczenie farmakologiczne towarzyszące, n (%)		266 (72,1)	263 (71,5)
Średnia objętość oddawanego moczu (SD)^ [ml]		149,591 (46,3755)	146,791 (44,2336)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: chorzy otrzymywali doustnie mirabegron w dawce 50 mg, codziennie przez okres 12 tygodni;			
Interwencja kontrolna: chorzy otrzymali doustnie placebo, codziennie przez okres 12 tygodni;			
PUNKTY KOŃCOWE			
Uwzględnione punkty końcowe:			
<ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa MIR 50 mg względem PLC. 			
Nieuwzględnione punkty końcowe:			
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności – brak wyników w podgrupie chorych leczonych w II linii; • ocena bezpieczeństwa w grupie TOL. 			

*aktywną kontrolą zastosowaną w badaniu była tolterodyna w dawce 4 mg, jednak wyniki dla tej interwencji nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

^dane na podstawie N=368 w grupie MIR oraz N=366 w grupie PLC;

Źródło: opracowanie własne

22.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 78.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Andersson 2013</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Andersson 2009</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Andersson 2013b</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Angulo 2013</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Athanasopoulos 2011</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Bhide 2012</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Chapple 2014b</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza z 3 badań RCT niebędąca przeglądem systematycznym
<i>Chapple 2014</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Cornu 2013</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Drake 2008</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (brak opisu MIR)
<i>Ellsworth 2012</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Fullhase 2014</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Hanna-Mitchell 2008</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Imran 2013</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Jayarajan 2013</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Kashyap 2013</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Lazzeri 2007</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Lee 2013</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Marinkovic 2012</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Osman 2013</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Pavesi 2013</i> [110]	Niewłaściwa populacja	Zbiorcza analiza z 3 badań RCT dotycząca HRQoL, brak wyników dla podgrupy chorych wcześniej leczonych
<i>Sacco 2012</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Shvarts 2013</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Siddiqui 2014</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Silva 2014</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Tyagi 2011</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny

Źródło: opracowanie własne

Tabela 79.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Chapple 2013c</i> [116]	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące MIR jedynie w dawkach 100 mg i 150 mg vs PLC i TOL
<i>Yamaguchi 2014_abstrakt</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, które włączono do analizy na podstawie publikacji pełnego badania

Źródło: opracowanie własne

		[REDACTED]						[REDACTED]	
		[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]				

Źródło: opracowanie własne

22.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 81.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 82.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 83.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 84.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 85.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 86.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

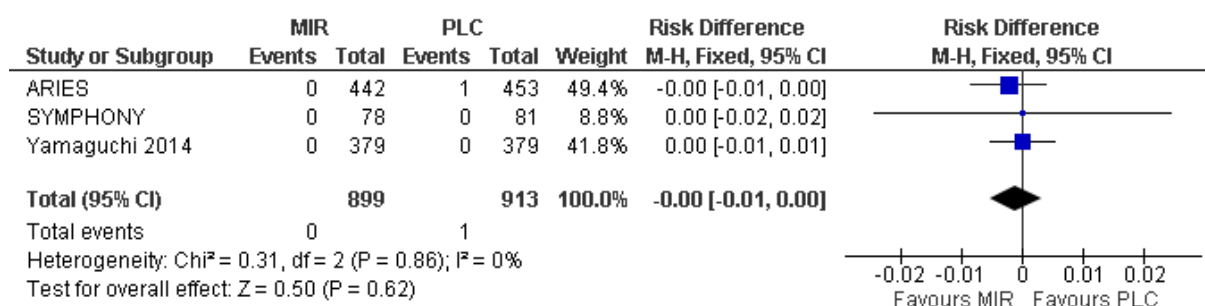
⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

23. Wykresy forest-plot

23.1. Zgony

Rysunek 3.

Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*



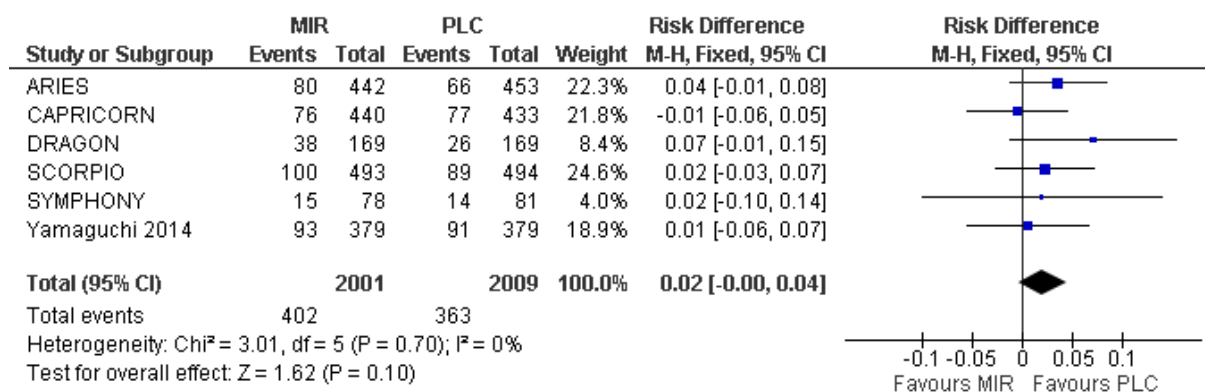
Źródło: opracowanie własne

23.2. Działania niepożądane

23.2.1. Działania niepożądane ogółem

Rysunek 4.

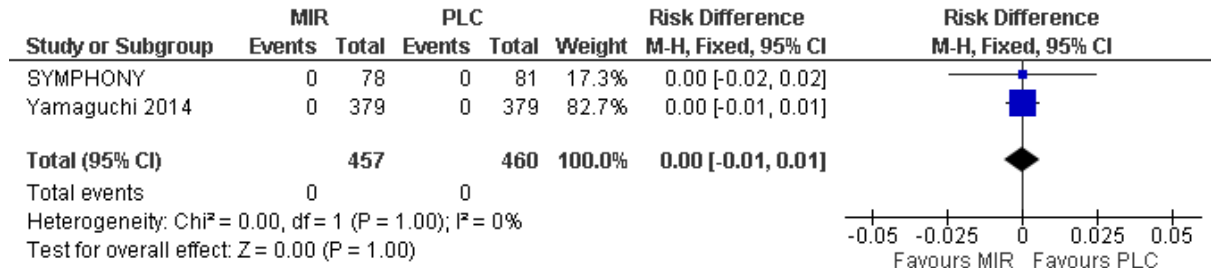
Częstość występowania działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Raport STA 2013*), *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*), *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 5.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni na podstawie badań SYMPHONY (publikacja Abrams 2014) oraz Yamaguchi 2014

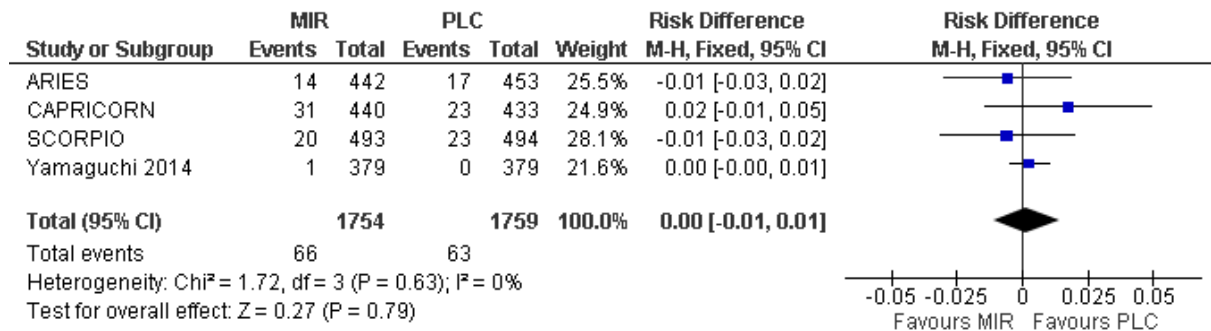


Źródło: opracowanie własne

23.2.2. Zaburzenia naczyniowe

Rysunek 6.

Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Raport STA 2013), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013), SCORPIO (publikacja Raport STA 2013) oraz Yamaguchi 2014

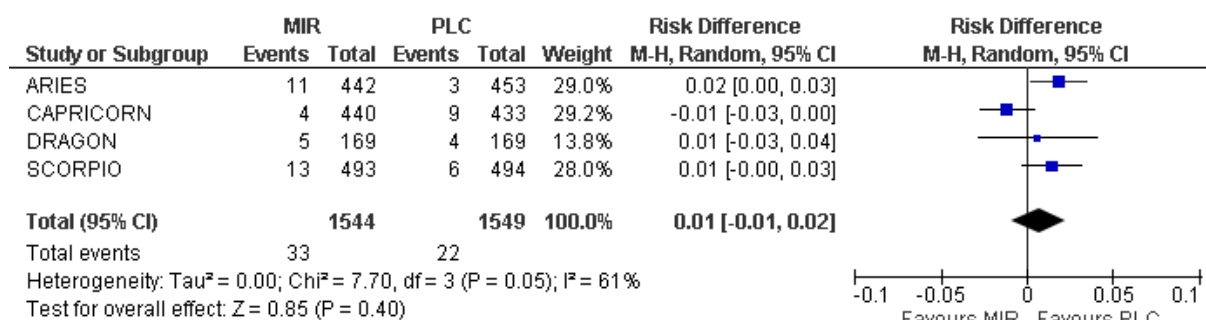


Źródło: opracowanie własne

23.2.3. Zaburzenia układu nerwowego

Rysunek 7.

Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*) oraz *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)

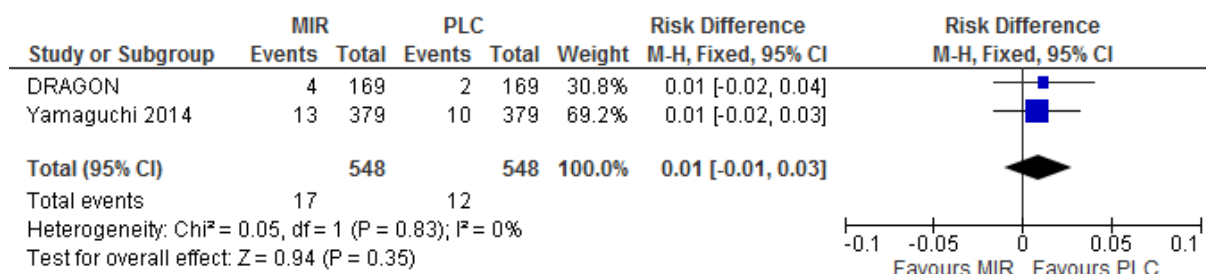


Źródło: opracowanie własne

23.2.4. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Rysunek 8.

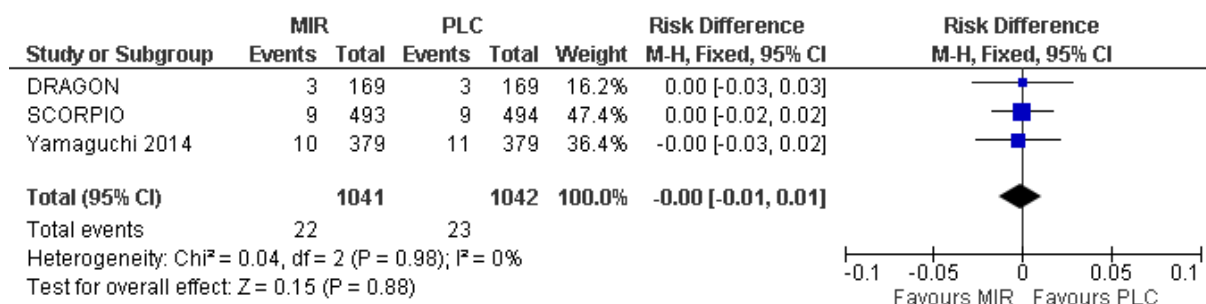
Częstość występowania zaparć w czasie 12 tygodni na podstawie badań *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*) i *Yamaguchi 2014*



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 9.

Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni na podstawie badań *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*) i *Yamaguchi 2014*

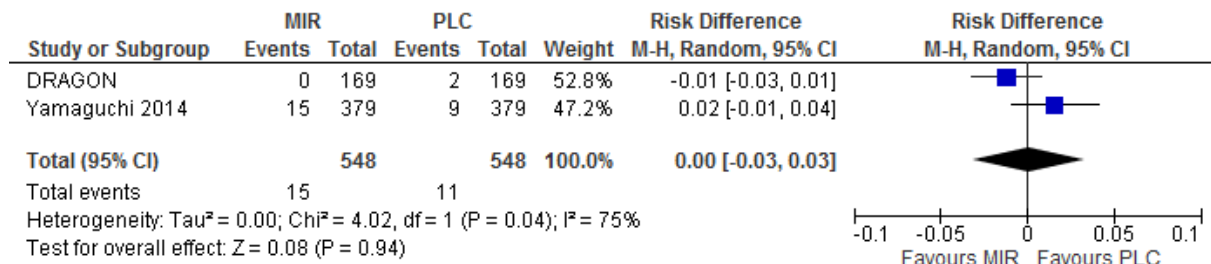


Źródło: opracowanie własne

23.2.5. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Rysunek 10.

Częstość występowania podwyższonego poziomu GGTP w czasie 12 tygodni na podstawie badań *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*) i *Yamaguchi 2014*



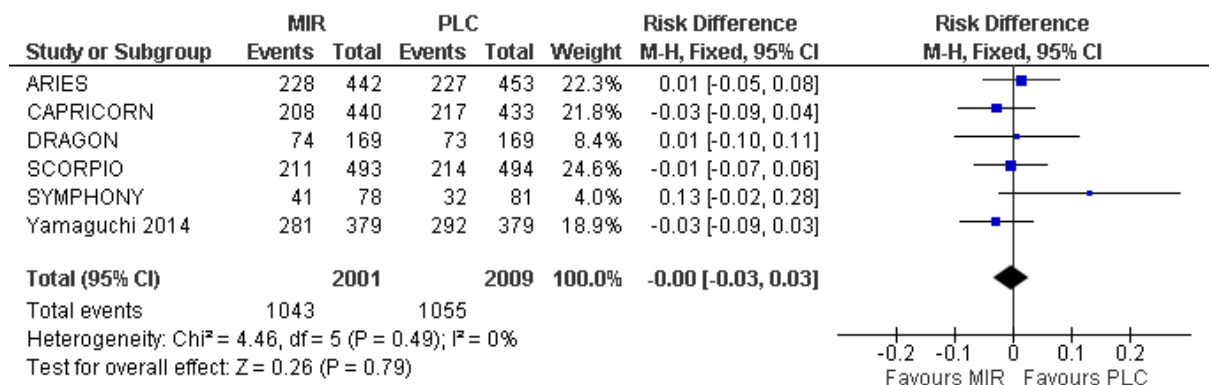
Źródło: opracowanie własne

23.3. Zdarzenia niepożądane

23.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Rysunek 11.

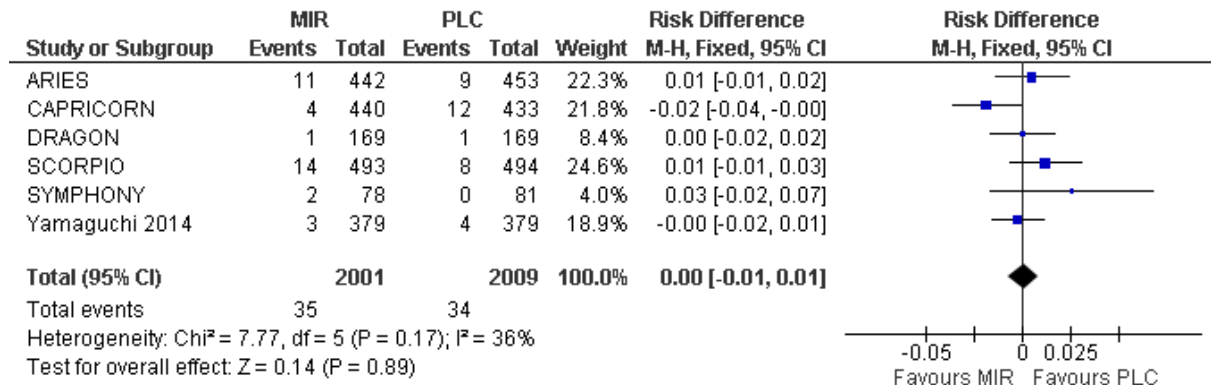
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Hershorn 2013*), *DRAGON* (publikacja *Raport STA 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 12.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Raport STA 2013*), *DRAGON* (publikacja *Raport STA 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*

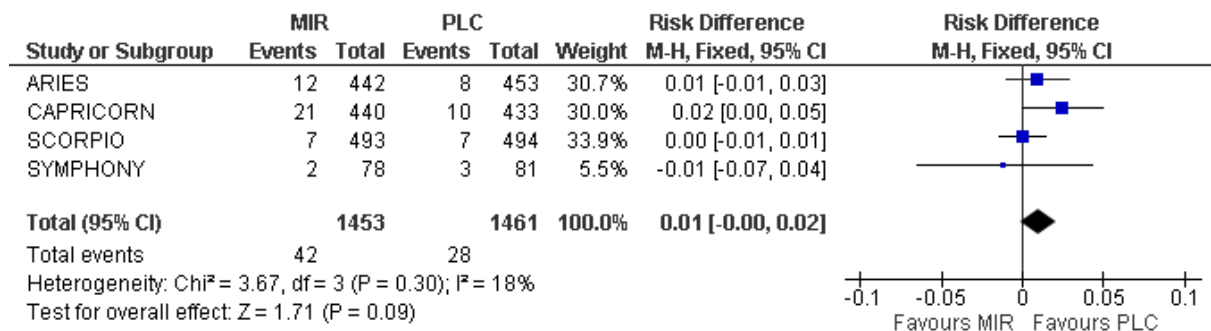


Źródło: opracowanie własne

23.3.2. Zakażenia i infestacje

Rysunek 13.

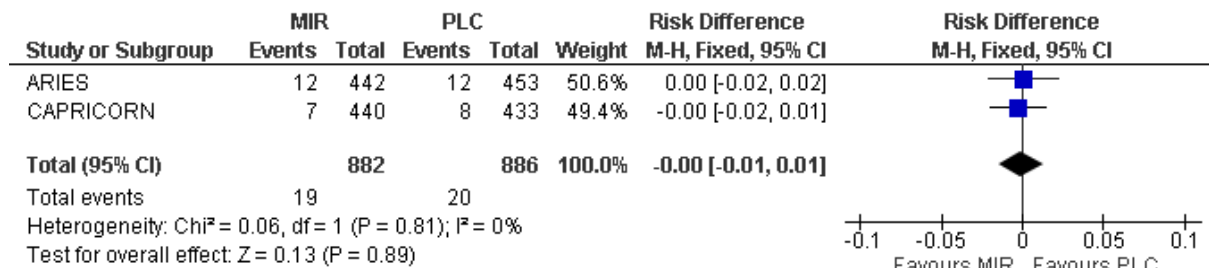
Częstość występowania zakażenia dróg moczowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 14.

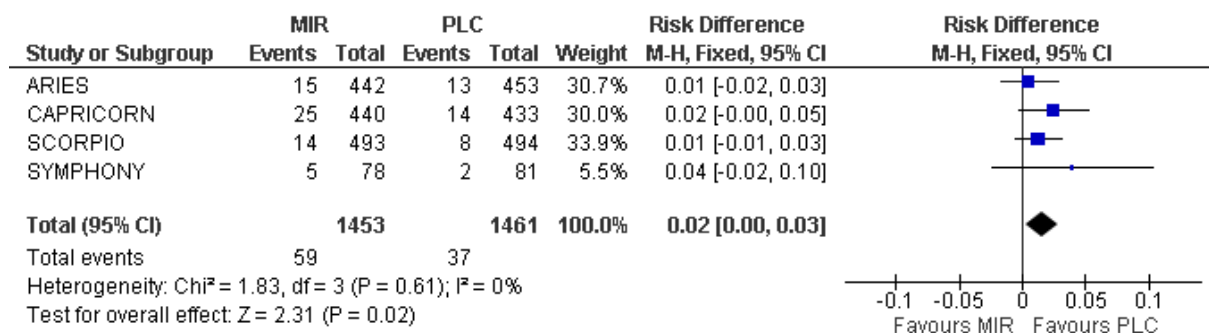
Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Nitti 2013a) oraz CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 15.

Częstość występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja Nitti 2013a), CAPRICORN (publikacja Herschorn 2013), SCORPIO (publikacja Khullar 2013a) oraz SYMPHONY (publikacja Abrams 2014)

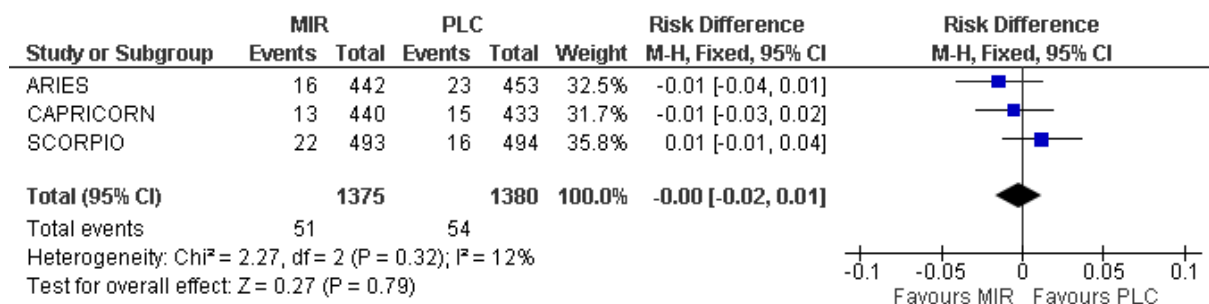


Źródło: opracowanie własne

23.3.3. Zaburzenia układu immunologicznego

Rysunek 16.

Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO (publikacja Raport STA 2013)

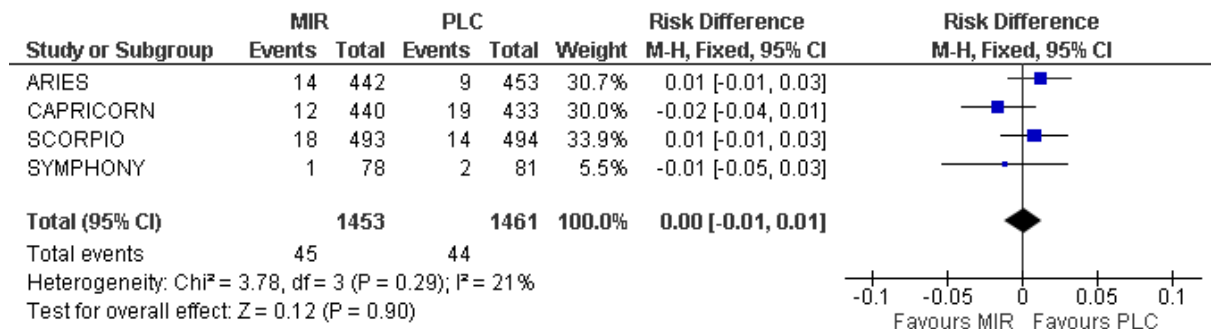


Źródło: opracowanie własne

23.3.4. Zaburzenia układu nerwowego

Rysunek 17.

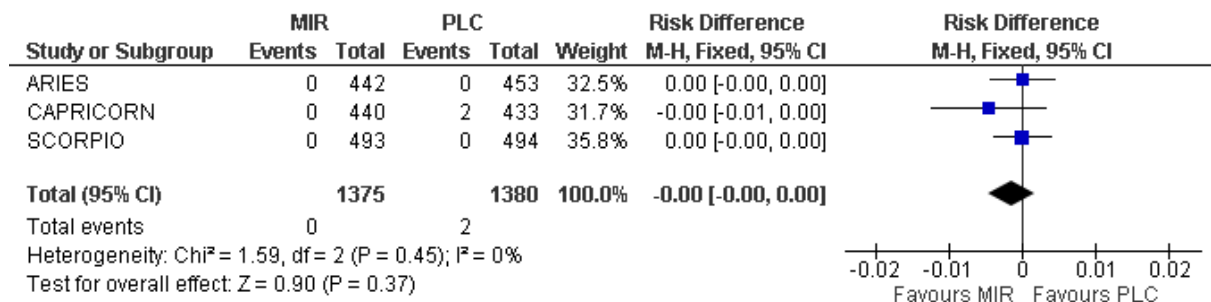
Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 18.

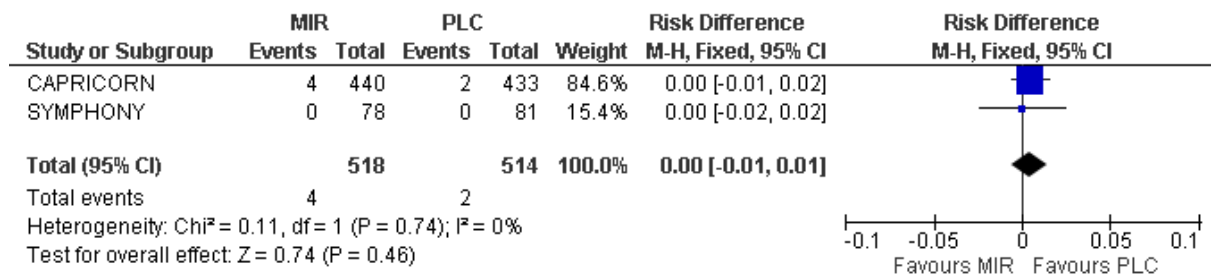
Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 19.

Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni na podstawie badań *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

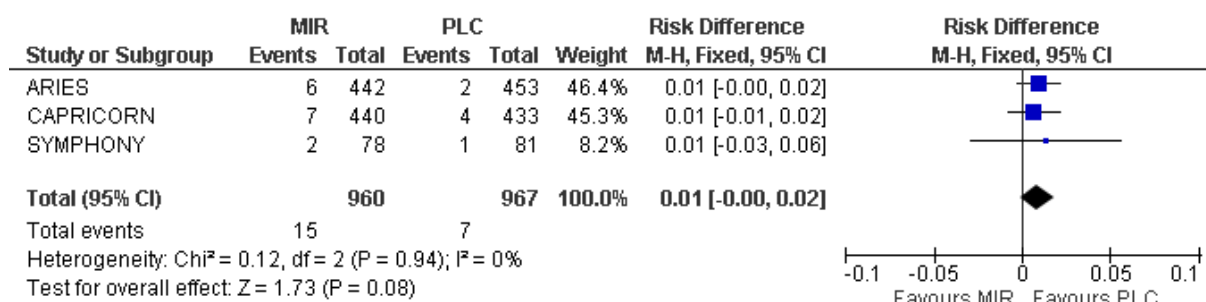


Źródło: opracowanie własne

23.3.5. Zaburzenia serca

Rysunek 20.

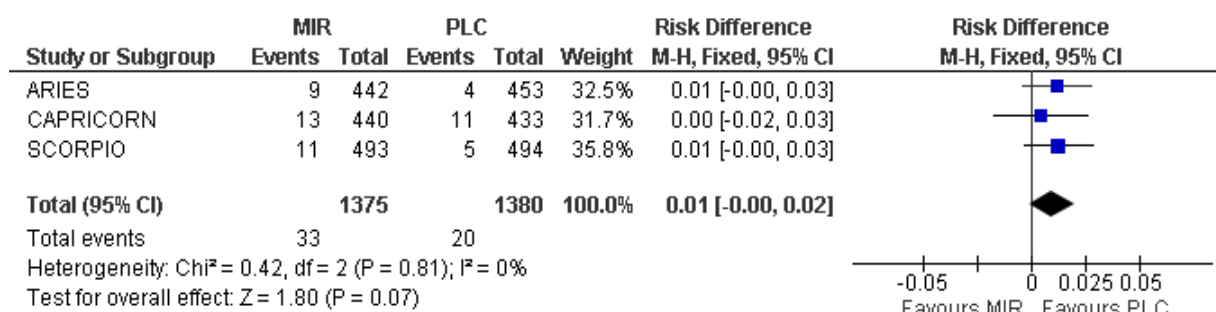
Częstość występowania tachykardii w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 21.

Częstość występowania arytmii serca jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*)

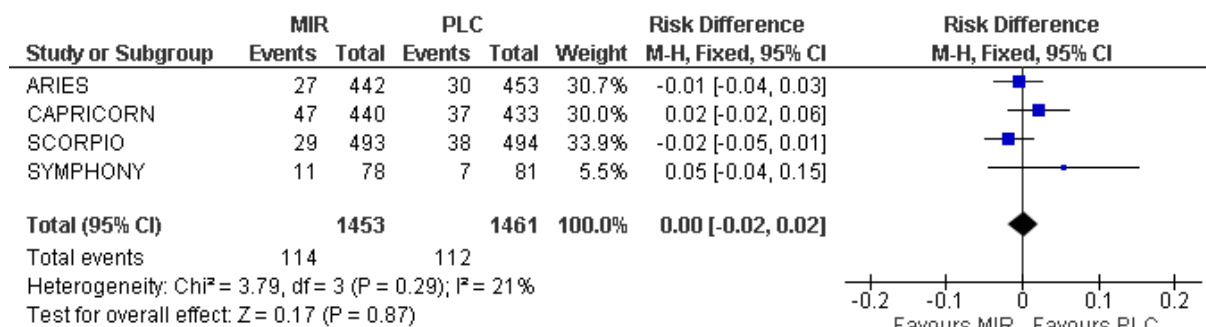


Źródło: opracowanie własne

23.3.6. Zaburzenia naczyniowe

Rysunek 22.

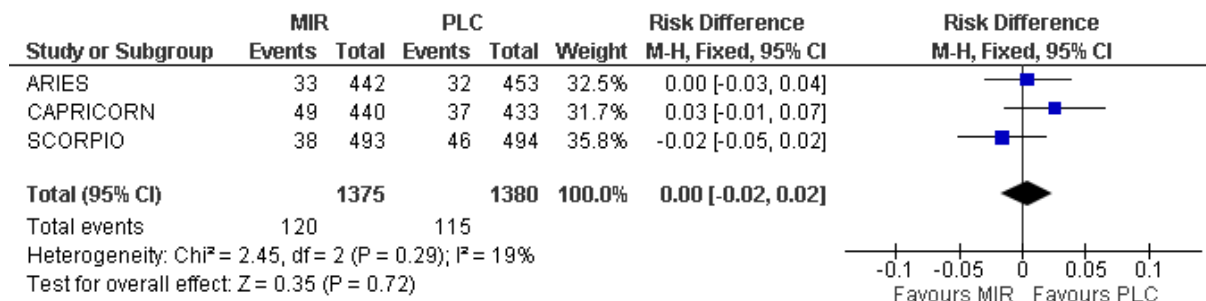
Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 23.

Częstość występowania nadciśnienia jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)

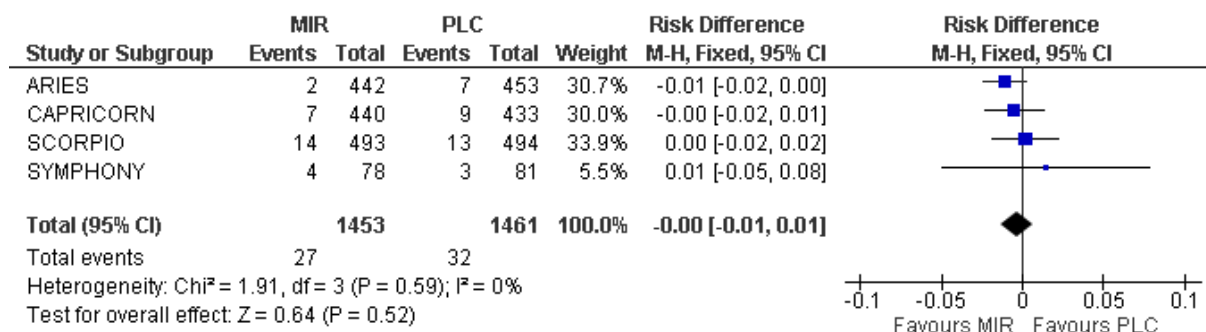


Źródło: opracowanie własne

23.3.7. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Rysunek 24.

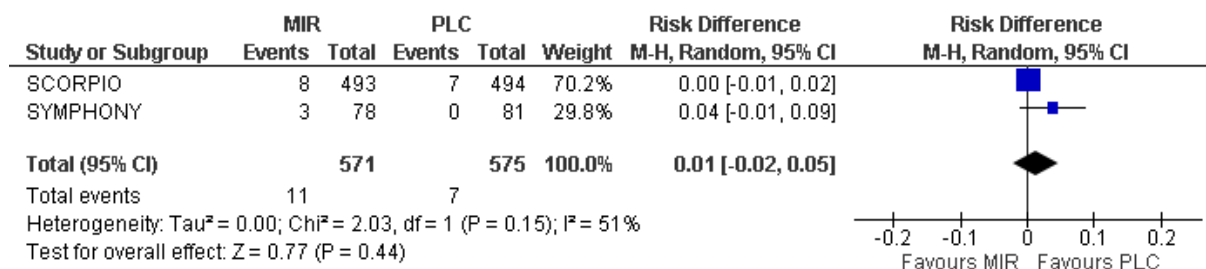
Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 25.

Częstość występowania zaparć w czasie 12 tygodni na podstawie badań *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)

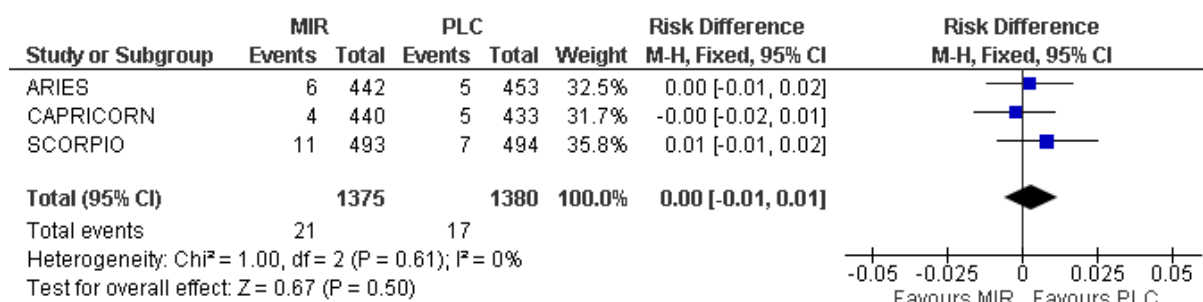


Źródło: opracowanie własne

23.3.8. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rysunek 26.

Częstość występowania zaburzeń czynności wątroby jako zdarzenia szczególnego zainteresowania na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)

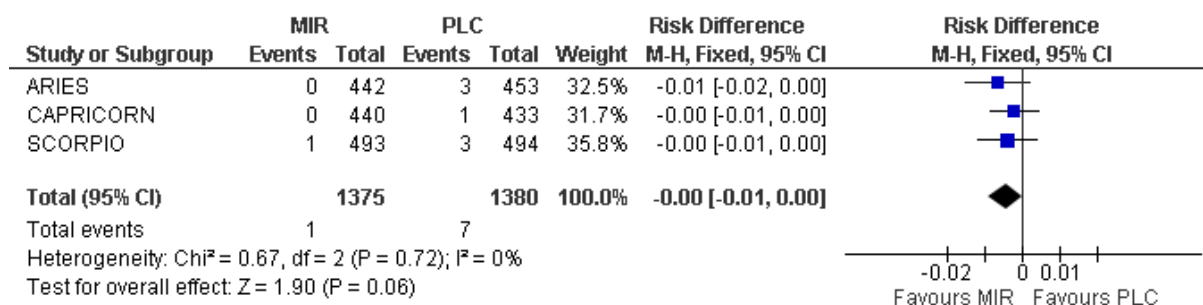


Źródło: opracowanie własne

23.3.9. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rysunek 27.

Częstość występowania zatrzymania moczu jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)

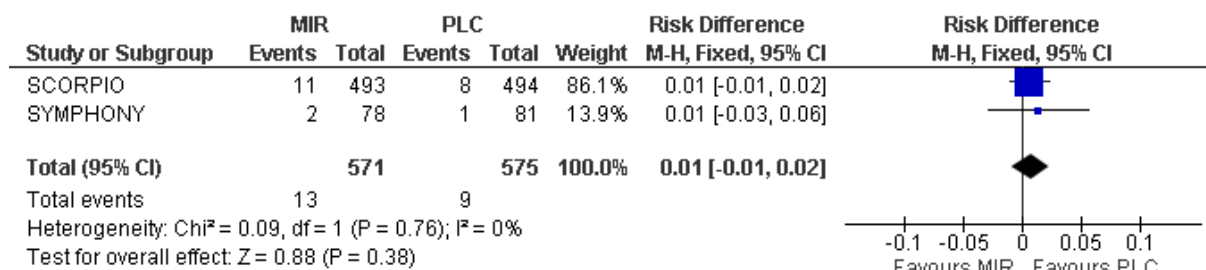


Źródło: opracowanie własne

23.3.10. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rysunek 28.

Częstość występowania grypy w czasie 12 tygodni na podstawie badań SCORPIO (publikacja Khullar 2013a) oraz SYMPHONY (publikacja Abrams 2014)

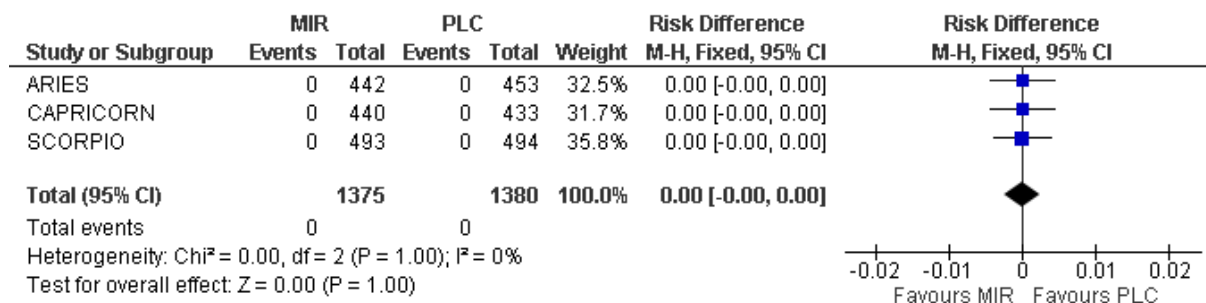


Źródło: opracowanie własne

23.3.11. Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych

Rysunek 29.

Częstość występowania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*/wydłużenia odstępu QTc w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES, CAPRICORN i SCORPIO (publikacja Raport STA 2013)

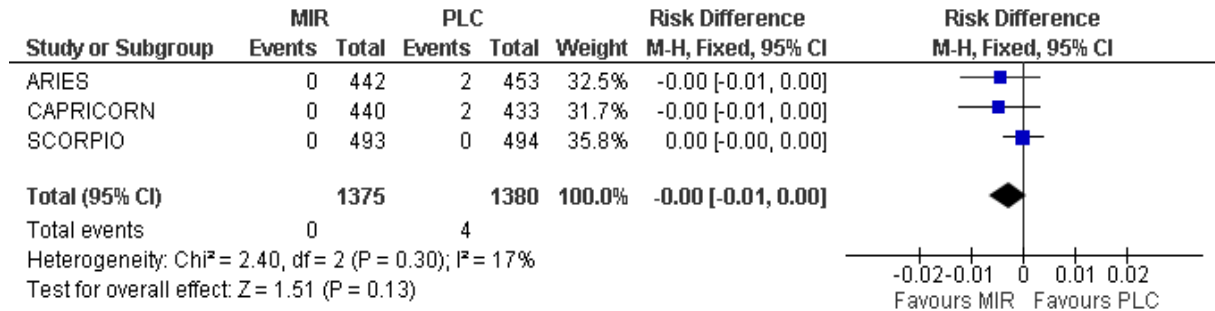


Źródło: opracowanie własne

23.3.12. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (APTC/MACE)

Rysunek 30.

Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (APTC/MACE) w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*)



Źródło: opracowanie własne

24. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie zagranicznych wytycznych leczenia OAB	42
Tabela 2. Podsumowanie polskich wytycznych leczenia OAB	51
Tabela 3. Rekomendacje finansowe dla leków stosowanych w leczeniu OAB	55
Tabela 4. Ceny refundowanych preparatów solifenacyny oraz tolterodyny	67
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	82
Tabela 6. Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy	84
Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do analizy	95
Tabela 8. Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań <i>ARIES</i> , <i>CAPRICORN</i> , <i>DRAGON</i> , <i>SCORPIO</i> , <i>SYMPHONY</i> oraz <i>Yamaguchi 2014</i> w czasie 12 tygodni	102
Tabela 9. Punkty końcowe analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z objawami LUTS/BOO na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i> w czasie 12 tygodni	104
Tabela 10. Punkty końcowe analizowane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Otsuki 2013</i>	104
Tabela 11. Punkty końcowe analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i>	104
Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej dla wybranych punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań <i>ARIES</i> , <i>CAPRICORN</i> , <i>Otsuki 2013</i> , <i>SCORPIO</i> oraz <i>TAURUS</i>	106
Tabela 13. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>ARIES</i> , <i>CAPRICORN</i> , <i>DRAGON</i> , <i>SCORPIO</i> , <i>SYMPHONY</i> , <i>Yamaguchi 2014</i>	109

Tabela 14. Podsumowanie grup badań poddanych metaanalizie wraz z oceną homogeniczności oraz zestawieniem wspólnych punktów końcowych.....	111
Tabela 15. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni, na podstawie badania SCORPIO (publikacja <i>Khullar 2013b</i>).....	116
Tabela 16. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni, na podstawie zbiorczych wyników badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO (publikacja <i>Raport STA 2013</i>)..	116
Tabela 17. Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 12 tygodni, na podstawie badania SCORPIO (publikacja <i>Khullar 2013b</i>)	117
Tabela 18. Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby u chorych wcześniej leczonych w czasie 12 tygodni, na podstawie zbiorczych wyników badań ARIES, CAPRICORN oraz SCORPIO (publikacja <i>Raport STA 2013</i>).....	118
Tabela 19. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania mirabegronu względem placebo u chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowymi dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.....	120
Tabela 20. Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), SYMPHONY (publikacja <i>Abrams 2014</i>) oraz Yamaguchi 2014.....	124
Tabela 21. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań ARIES (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), CAPRICORN (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), DRAGON (publikacja <i>Chapple 2013b</i>), <i>Nitti 2013c</i> , SCORPIO (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), SYMPHONY (publikacja <i>Abrams 2014</i>) oraz Yamaguchi 2014.....	125
Tabela 22. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 12 tygodni na podstawie badania DRAGON (publikacja <i>Chapple 2013b</i>).....	126

Tabela 23. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>) oraz <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>).....	126
Tabela 24. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>).....	127
Tabela 25. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	128
Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	129
Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	130
Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>)	131
Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>)	131
Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	132
Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i> i <i>Raport STA 2013</i>), <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>Nitti 2014</i> , <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i> i <i>Raport STA 2013</i>), <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i> ...	133

Tabela 32. Częstość występowania zakażeń i infestacji w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>) <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>) oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	135
Tabela 33. Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> , <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>).....	136
Tabela 34. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacje <i>Nitti 2013a</i> i <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>) oraz <i>SCORPIO</i> (publikacje <i>Khullar 2013a</i> i <i>Raport STA 2013</i>) oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	137
Tabela 35. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2014</i> oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>) ...	138
Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>) oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	139
Tabela 37. Średnia zmiana wartości odstępu QTc w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>).....	140
Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>) oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	140
Tabela 39. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarach przed i po południu względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>Nitti 2013c*</i> oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	142
Tabela 40. Średnia zmiana tętna w pomiarach przed i po południu względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>Nitti 2013c*</i> oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	143

Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>) oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	144
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacje <i>Herschorn 2013</i> i <i>Raport STA 2013</i>) i <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>)	145
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>) oraz <i>Nitti 2014</i>	146
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacje <i>Nitti 2013a</i> i <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacje <i>Khullar 2013a</i> i <i>Raport STA 2013</i>) oraz publikacja <i>Nitti 2013c</i>	146
Tabela 45. Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	147
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>) oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	148
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>DRAGON</i> (<i>Chapple 2013b</i>) oraz <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>)	149
Tabela 48. Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>) oraz <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>)	150

Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w starszym wieku (co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat) w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Wagg 2014</i>	151
Tabela 50. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania mirabegronu względem placebo w czasie 12 tygodni	155
Tabela 51. Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i>	164
Tabela 52. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i>	164
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i>	165
Tabela 54. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany w parametrach hematologicznych w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i>	166
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i>	166
Tabela 56. Częstość występowania zatrzymania moczu w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i>	167
Tabela 57. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany w parametrach chemicznych w czasie 12 tygodni na podstawie badania <i>Nitti 2013b</i>	167
Tabela 58. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania mirabegronu względem placebo u chorych z objawami LUTS/BOO w czasie 12 tygodni.....	169
Tabela 59. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza OABSS względem wyniku początkowego u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 oraz 8 tygodni, na podstawie badania <i>Otsuki 2013</i>	172
Tabela 60. Średnia zmiana jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza IPSS-QOL u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 oraz 8 tygodni, na podstawie badania <i>Otsuki 2013</i>	173

Tabela 61. Średnia zmiana objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji u chorych wcześniej leczonych lekami antymuskarynowymi w czasie 4 tygodni, na podstawie badania <i>Otsuki 2013</i>	174
Tabela 62. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 8 tygodni na podstawie badania <i>Otsuki 2013</i>	176
Tabela 63. Częstość występowania zgonów w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Chapple 2013a</i>).....	178
Tabela 64. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>).....	179
Tabela 65. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania oraz <i>TAURUS</i> (publikacje <i>Chapple 2013a</i> , <i>Raport STA 2013</i>).....	179
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych w starszym wieku (co najmniej 65 oraz co najmniej 75 lat) w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Wagg 2014</i>).....	181
Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Chapple 2013a</i>).....	182
Tabela 68. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Chapple 2013a</i>).....	183
Tabela 69. Średnia zmiana tętna w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tygodni) na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Chapple 2013a</i>).....	183
Tabela 70. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w pomiarach przed i po południu w czasie ostatniej wizyty (52 tygodni, ang. <i>final visit</i>) na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Chapple 2013a</i>).....	184
Tabela 71. Częstość występowania skrajnych wartości oraz zmian w wartościach QTc na podstawie badania <i>TAURUS</i> (publikacja <i>Chapple 2013a</i>).....	184

Tabela 72. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Betmiga®	187
Tabela 73. Podsumowanie zagrożeń związanych z bezpieczeństwem MIR	191
Tabela 74 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla mirabegronu oraz mirabegronu względem placebo w populacji docelowej.....	199
Tabela 75. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	202
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	204
Tabela 77. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	205
Tabela 78. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	229
Tabela 79. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	230
Tabela 80. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych przyjmujących MIR na podstawie postmarketingowych źródeł danych	231
Tabela 81. Kryteria Cook.....	242
Tabela 82. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	242
Tabela 83. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	242
Tabela 84. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	243
Tabela 85. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	244
Tabela 86. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	245

25. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	72
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	80
Rysunek 3. Częstość występowania zgonów w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	246
Rysunek 4. Częstość występowania działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	246
Rysunek 5. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (ogółem) w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	247
Rysunek 6. Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>) oraz <i>Yamaguchi 2014</i>	247
Rysunek 7. Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>), <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>) oraz <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>)	248
Rysunek 8. Częstość występowania zapać w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>) i <i>Yamaguchi 2014</i>	248
Rysunek 9. Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>DRAGON</i> (publikacja <i>Chapple 2013b</i>) i <i>Yamaguchi 2014</i> ..	248

-
- Rysunek 10. Częstość występowania podwyższonego poziomu GGTP w czasie 12 tygodni na podstawie badań *DRAGON* (publikacja *Chapple 2013b*) i *Yamaguchi 2014*.....249
- Rysunek 11. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *DRAGON* (publikacja *Raport STA 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*.....249
- Rysunek 12. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Raport STA 2013*), *DRAGON* (publikacja *Raport STA 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*), *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*) oraz *Yamaguchi 2014*250
- Rysunek 13. Częstość występowania zakażenia dróg moczowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)250
- Rysunek 14. Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*) oraz *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*)251
- Rysunek 15. Częstość występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)251
- Rysunek 16. Częstość występowania nadwrażliwości w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES*, *CAPRICORN* oraz *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*)..251
- Rysunek 17. Częstość występowania bólu głowy w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)252
-

-
- Rysunek 18. Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*).....252
- Rysunek 19. Częstość występowania omdleń/ataków w czasie 12 tygodni na podstawie badań *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)252
- Rysunek 20. Częstość występowania tachykardii w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)253
- Rysunek 21. Częstość występowania arytmii serca jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) oraz *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*)253
- Rysunek 22. Częstość występowania nadciśnienia w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)254
- Rysunek 23. Częstość występowania nadciśnienia jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Raport STA 2013*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*) i *SCORPIO* (publikacja *Raport STA 2013*).....254
- Rysunek 24. Częstość występowania suchości w jamie ustnej w czasie 12 tygodni na podstawie badań *ARIES* (publikacja *Nitti 2013a*), *CAPRICORN* (publikacja *Herschorn 2013*), *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)255
- Rysunek 25. Częstość występowania zaparć w czasie 12 tygodni na podstawie badań *SCORPIO* (publikacja *Khullar 2013a*) oraz *SYMPHONY* (publikacja *Abrams 2014*)255
-

Rysunek 26. Częstość występowania zaburzeń czynności wątroby jako zdarzenia szczególnego zainteresowania na podstawie badań <i>ARIES</i> , <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>).....	256
Rysunek 27. Częstość występowania zatrzymania moczu jako zdarzenia szczególnego zainteresowania w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>) i <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>).....	256
Rysunek 28. Częstość występowania grypy w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>) oraz <i>SYMPHONY</i> (publikacja <i>Abrams 2014</i>)	257
Rysunek 29. Częstość występowania częstoskurczu komorowego typu <i>torsade de pointes</i> /wydłużenia odstępu QTc w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> , <i>CAPRICORN</i> i <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Raport STA 2013</i>)	257
Rysunek 30. Częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (APTC/MACE) w czasie 12 tygodni na podstawie badań <i>ARIES</i> (publikacja <i>Nitti 2013a</i>), <i>CAPRICORN</i> (publikacja <i>Herschorn 2013</i>) oraz <i>SCORPIO</i> (publikacja <i>Khullar 2013a</i>).....	258

26. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5): 376-80
3. EMA Assessment Report, Betmiga®, EMEA/H/C/002388
4. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
5. Gotoh M., Homma Y., Yokoyama O., i in., *Responsiveness and Minimal Clinically Important Change in Overactive Bladder Symptom Score*, *Urology* 78: 768–773, 2011
6. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 08.02.2014)
7. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
8. MedDRA; http://bioportal.bioontology.org/ontologies/42280?p=terms&jump_to_nav=true&conceptid=10003988 (data dostępu 23.01.2014r.)
9. 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)*
10. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 08.02.2014)
11. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 08.02.2014)
12. *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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*

13. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696
14. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 08.02.2014)

APD

15. Baranowski W., Borkowski A., Radziszewski T., Rechberger T. List otwarty do Ministra Zdrowia z dnia 9 lutego 2012 r.
16. Gormley A., Lightner D., Burgio K., i in., *Diagnosis And Treatment Of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) In Adults: Aua/Sufu Guideline*, http://www.auanet.org/content/media/OAB_guideline.pdf (data dostępu 08.02.2014)
17. Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC final recommendation, *Fesoterodine fumarate extended -release Toviaz Pfizer Canada Inc.*, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Toviaz_Oct-22-12_e.pdf (data dostępu 08.02.2014)
18. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation, Oxybutynin chloride gel, Gelnique Watson Laboratories Inc.* http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Gelnique_May%2028-2012.pdf (data dostępu 08.02.2014)
19. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation and reasons for recommendation, Solifenacin, Vesicare® Astellas Pharma Canada Inc.*, (data dostępu 08.02.2014)
20. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation and reasons for recommendation, Darifenacin Resubmission Enablex, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.* http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Enablex%20Resubmission-1_April-17-2009.pdf (data dostępu 08.02.2014)
21. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation and reasons for recommendation, Trospium chloride, Trosec, Oryx Pharmaceuticals Inc.*, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Trosec_August24-06.pdf (data dostępu 08.02.2014)

-
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betmiga[®],
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf (data dostępu 08.02.2014)
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Titlodine[®],
http://leki.urpl.gov.pl/files/14_Titlodine.pdf (data dostępu 05.05.2014)
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare[®],
http://leki.urpl.gov.pl/files/Vesicare_10.pdf (data dostępu 30.04.2014)
25. Dane refundacyjne NFZ, 2013, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (data dostępu 08.02.2014)
26. Dane od Zamawiającego, Dane sprzedażowe IMS Health
27. Bettez M., Tu L., Carlson K., i in., 2012 Update: *Guidelines for Adult Urinary Incontinence Collaborative Consensus Document for the Canadian Urological Association*, *Can Urol Assoc J* 2012;6(5):354-63, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478335/pdf/cuaj-5-354.pdf> (data dostępu 08.02.2014)
28. EAU 2013, Lucas M.G., Bedretdinova D., Bosch J.L.H.R., i in., *EAU Guidelines on Urinary Incontinence*, *Eur Urol* 2013, http://www.uroweb.org/gls/pdf/20%20Urinary%20Incontinence_LR.pdf (data dostępu 28.04.2014 r.)
29. Haute Autorité Santé, Transparency Committee, *TOVIAZ 4 mg, prolonged-release tablet, B/28, B/30, B/84, B/90; TOVIAZ 8 mg, prolonged-release tablet, B/28, B/30, B/84, B/90*, 15 February 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/toviaz_ct_10835.pdf (data dostępu 08.02.2014)
30. Haute Autorité Santé, Transparency Committee, *VESICARE 5 mg, coated tablet B/30; VESICARE 10 mg, coated tablet B/30*, 7 October 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/vesicare_ct_6967.pdf (data dostępu 08.02.2014)
31. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *CERIS 20 mg, comprimé enrobe, Boîte de 30 (CIP : 34009 351 615-8 1)*, 26 juin 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12717_CERIS_REEVAL_SMR_ASMR_ARGUMENTAIRE_Avis2_CT12717.pdf (data dostępu 08.02.2014)
-

-
32. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *DITROPAN 5 mg, comprimé sécable*, Boîte de 60, 26 juin 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/ditropan_reeval_smr_asmr_argumentaire_avis2_ct12763.pdf (data dostępu 08.02.2014)
 33. Huang S.-T., *Could Overactive Bladder be a Progressive Disease? — Review of Longitudinal Epidemiologic Studies*, Incont Pelvic Floor Dysfunct 2009; 3(Suppl 1):15-16
 34. Jayarajan J, Radomski SB., Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life, Res Rep Urol. 2013 Dec 6;6:1-16. eCollection 2013.
 35. Marinkovic S.P., Rovner E.S., Rovner E.S., Moldwin R.M., i in., *The management of overactive bladder syndrome*, BMJ.2012 Apr 17;344:e2365
 36. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder*, Issued: June 2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14195/64256/64256.pdf> (data dostępu 08.02.2014)
 37. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women*, Issued: September 2013, <http://guidance.nice.org.uk/CG171/Guidance/pdf/English> (data dostępu 08.02.2014)
 38. Notte S.M., Marshall T.S., Lee M., i in., *Content validity and test-retest reliability of patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) for overactive bladder*, BMC Urology 2012, 12:26
 39. Nowakowski Ł., Kulik-Rechberger B., Wróbel A., Rechberger T., *Pęcherz nadreaktywny – nowe spojrzenie na etiopatogenezę idiopatycznej postaci tego schorzenia*, Ginekol Pol. 2012, 83:844-848
 40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia
 41. Osman N.I., Chapple C.R., *Overactive bladder syndrome: Current pathophysiological concepts and therapeutic approaches*, Arab Journal of Urology (2013) 11, 313–318
 42. Pertyński T., Wilamowska A., *Pęcherz nadreaktywny w wieku menopauzalnym kobiety – ocena zastosowania leków antymuskarynowych*, Przegląd Menopauzalny 2007; 3: 145–149
 43. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee Outcomes (Commonwealth of Australia) 2007, *Public Summary Documents by Product Solifenacin succinate, tablet, 5 mg & 10*
-

- mg, Vesicare®, July 2007 <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-solifenacin-succinate-july07> (data dostępu 08.02.2014)
44. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee Outcomes (Commonwealth of Australia) 2009, *Public Summary Documents by Product Oxybutynin, transdermal patches, 36 mg (releasing approximately 3.9 mg per 24 hours), 8, Oxytrol®* [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EC08ED21511090A7CA257BF0001E8C3A/\\$File/Oxybutynin%20HOSPIRA%20PSD%207-8%202009-03%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EC08ED21511090A7CA257BF0001E8C3A/$File/Oxybutynin%20HOSPIRA%20PSD%207-8%202009-03%20Final.pdf) (data dostępu 08.02.2014)
45. Radziszewski P., Baranowski W., Nowak-Markwitz E., i in., Wytoczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym, *Ginekol Pol.* 2010, 81, 789-793
46. 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
47. Radziszewski P., Gugala A., Majewski M., i in., *Pęcherz nadreaktywny*, *Przew Lek* 2007; 10: 61-67
48. Radziszewski P., Rechberger T., Sosnowski M., *Wytoczne ekspertów odnośnie badań urodynamicznych niezbędnych do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego*, *Przegląd Urologiczny* 2013/4 (80)
49. Raport Uroconti, pod auspicjami World Federation of Incontinent Patients. Sytuacja chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego w Polsce, 2014. http://uroconti.pl/userfiles/file/Zespol_pecherza_nadreaktywnego_-_sytuacja_pacjentow_w_Polsce.pdf(data dostępu 08.05.2014 r.)
50. Rechberger T., Rechberger-Kulik B., *Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych - postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w praktyce lekarza rodzinnego*, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010, tom 4, nr 6, 397-40
51. Sanford M., *Mirabegron: A Review of Its Use in Patients with Overactive Bladder Syndrome*, *Drugs*;2013, Vol. 73 Issue 11, p1213
52. Schröder A., Abrams P., Andersson K-E., *Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu*, *Opracowane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne*,

- Redakcja wersji polskiej: dr hab. n. med. Piotr Radziszewski, <http://www.pturol.org.pl/pdf/Guidelines-nietrzymanie-moczu.pdf> (data dostępu 08.02.2014)
53. Scottish Medicines Consortium, *Oxybutynin 3.9mg/24h transdermal patch (Kentera[®]) No. (190/05)*, UCB Pharma Ltd http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Oxybutynin_3.9mg_24h_transdermal_patch__Kentera__174__for_patients_with_an_unstable_bladder/Oxybutynin_3.9mg_24h_transdermal_patch__Kentera__ (data dostępu 08.02.2014)
54. Scottish Medicines Consortium, *Re-Submission solifenacin succinate tablets 5mg, 10mg (Vesicare[®]) No. (129/04)*, Yamanouchi http://www.scottishmedicines.org.uk/files/solifenacin__Vesicare__RESUBMISSION__129-04_.pdf (data dostępu 08.02.2014)
55. Scottish Medicines Consortium, *Darifenacin 7.5 mg, 15 mg prolonged-release tablets (Emselex[®]) No. (377/07)*, http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/377_07_darifenacin_hydrobromide__emselex_/darifenacin_7.5_mg__15_mg_prolonged-release_tablets_Emselex_ (data dostępu 08.02.2014)
56. Scottish Medicines Consortium, *Propiverine hydrochloride 30 mg modified release capsule (Detrunorm[®] XL) (No. 340/07)* Amdipharm PLC, http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Propiverine_hydrochloride_30mg_modified_release_capsule__DetrunormXL__340_07_/propiverine_hydrochloride_30_mg_modified_release_capsule_Detrunorm_XL (data dostępu 08.02.2014)
57. Scottish Medicines Consortium, *Fesoterodine fumarate 4mg and 8mg prolonged release tablets (Toviaz[®]) No. (480/08)* Pfizer Ltd, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fesoterodine_fumarate__Toviaz__FINAL_JUNE_2008_for_website.pdf (data dostępu 08.02.2014)
58. Scottish Medicines Consortium, *Trospium chloride 20 mg film-coated tablets (Flotros[®]) (No: 600/10)* Galen Limited, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trospium_chloride_Flotros_Abbreviated__FINAL_January_2010_for_website.pdf (data dostępu 08.02.2014)
59. Scottish Medicines Consortium, *Botulinum toxin type A 50, 100, 200 Allergan units (Botox[®])*, No: (931/13), http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/botulinum_toxin_type_A__Botox__NON_SUBMISSION_FINAL_Nov_2013_for_Website.pdf (data dostępu 08.02.2014)

-
60. Scottish Medicines Consortium, *Mirabegron 25 mg and 50 mg prolonged-release tablets (Betmiga[®])*, No. (862/13), http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/mirabegron__Betmiga__FINAL_April_2013_for_website.pdf (data dostępu 08.02.2014)
61. Stanowisko nr 29/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie finansowania wodorowinianu tolterodyny (Uroflow[®]) w leczeniu objawowym nadreaktywnego pęcherza moczowego, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_29_10_26_2009_tolterodyna_Uroflow.pdf (data dostępu 27.12.2013 r.)
62. Stanowisko nr 49/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania solifenacyny (Vesicare[®]) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_49_14_2009_bursztynian_solifenacyny_Vesicare.pdf (data dostępu 08.02.2014)
63. Uchwała nr 25/07/008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych Darifenacyny (Emselex[®]) w leczeniu zespołu nadreaktywnego pęcherza, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Uchwała_RK_AOTM_25_07_2008_deryfenecyna_Emselex.pdf (data dostępu 08.02.2014)
64. Wroński S., Radziszewski P., Lewczak D., Pęcherz nadreaktywny i nagłace nietrzymanie moczu - choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. Etiologia i leczenie, *Przegląd Urologiczny* 2010/5 (63)
65. Yap T.L., Brown C., Cromwell D.A., *The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures*, *BJU International*, Volume 104, Issue 8

Publikacje włączone do analizy

66. 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)*, *European Urology* 2014
67. Bridgeman M.B., Friia N.J., Taft C., i in., *Mirabegron: beta3-adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder*, *Annals of Pharmacotherapy*. 47 (7-8) (pp 1029-1038), 2013
-

-
68. Caremel R., Loutochin O., Corcos J., *What do we know and not know about mirabegron, a novel β_3 agonist, in the treatment of overactive bladder?* Int Urogynecol J. 2014 Feb;25(2):165-70
69. Chapple C.R., Dvorak V., Radziszewski P. i in., *A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder*, Int Urogynecol J. 2013 Sep;24(9):1447-58
70. 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 β_3 -Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder*, Eur Urol. 2013 Feb;63(2):296-305
71. Cui Y., Zong H., Yang C., i in., *The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials*, Int Urol Nephrol. 2014 Jan;46(1):275-84
72. Edwards S.J., Karner C., Trevor N., i in., *Mirabegron for the treatment of symptoms associated with overactive bladder*, BMJ-TAG, London, 2013
73. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, MYRBETRIQ™ (mirabegron) extended-release tablets, for oral use*, Initial U.S. Approval: 2012
74. 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 β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder*, Urology. 2013 Aug;82(2):313-20
75. Khullar V., Amarenco G., Angulo J. i in., *Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial*, Eur Urol. 2013 Feb;63(2):283-95
76. Khullar V., Cambroner 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*, BMC Urol. 2013 Sep 18;13:45
77. 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
78. Maman K., Aballea S., Nazir J., i in., *Comparative efficacy and safety of treatments for the management of overactive bladder: A systematic literature review and mixed treatment comparison*, European Urology 65 (2014) 755 – 765
-

-
79. 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
80. 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
81. Nitti V.W., Rosenberg S., Mitcheson D.H. i in., *Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction*, J Urol. 2013 Oct;190(4):1320-7
82. Nitti V.W., Chapple C.R., Walters C., i in., *Safety and tolerability of the β 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
83. Periodic Safety Update Report for mirabegron, Brand names: Betanis[®], Betmiga[®], Myrbetriq[®], (PSUR 4), 2013
84. Otsuki H., Kosaka T., Nakamura K. i in., *β 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
85. 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 β 3 adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB)*. BJU Int. 2014 Mar 7
86. 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 Opinion on Drug Discovery. 9 (4) (pp 433-448), 2014
87. Sanford M., *Mirabegron: A review of its use in patients with overactive bladder syndrome*, Drugs. 73 (11) (pp 1213-1225), 2013
88. Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H., i in., *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the β 3 -adrenoceptor agonist, mirabegron 50 mg once-daily, in Japanese patients with overactive bladder*. BJU Int. 2014 Jan 28
89. Wagg A., Cardozo L., Nitti V.W., i in., *The efficacy and tolerability of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients*. Age Ageing. 2014 Mar 14
-

Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów

90. Andersson K.-E., *New developments in the management of overactive bladder: Focus on mirabegron and on a botulinum toxin A*, Therapeutics and Clinical Risk Management 2013, 9(1):161-170
91. Andersson K.-E., Chapple C.R., Cardozo L. i in., *Pharmacological treatment of overactive bladder: Report from the International Consultation on Incontinence*, Current Opinion in Urology 2009, 19 (4):380-394
92. Andersson K.-E., Martin N., Nitti V., *Selective beta3-adrenoceptor agonists for the treatment of overactive bladder*, Journal of Urology 2013, 190 (4):1173-1180
93. Angulo J.C., Khullar V., Nitti V.W., Siddiqui E., *Evidence available on the use of the selective β 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder*, Actas Urol Esp. 2013, 37(10):640-51
94. Athanasopoulos A., Cruz F., *The medical treatment of overactive bladder, including current and future treatments*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2011, 12 (7):1041-1055
95. Bhide A.A., Digesu G.A., Fernando R., Khullar V., *Use of mirabegron in treating overactive bladder*, International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction 2012, 23 (10):1345-1348
96. Chapple C.R., Cardozo L., Nitti V., i in., *Mirabegron in overactive bladder: A review of efficacy, safety, and tolerability*, Neurourology and Urodynamics. 33 (1) (pp 17-30), 2014
97. Chapple C.R., Nitti V.W., Khullar V., i in., *Onset of action of the β 3-adrenoceptor agonist, mirabegron, in Phase II and III clinical trials in patients with overactive bladder*, World J Urol. 2014 Jan 24
98. Cornu J.-N., *Actual treatment of overactive bladder and urge urinary incontinence*, Minerva Urologica e Nefrologica 2013, 65 (1):21-35
99. Drake M.J., *Emerging drugs for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity*, Expert Opinion on Emerging Drugs 2008, 13 (3):431-446
100. Ellsworth P., *Treatment of overactive bladder symptoms beyond antimuscarinics: Current and future therapies*, Postgraduate Medicine 2012, 124 (3):16-27
101. Fullhase C. Soler R. Gratzke C., *New strategies in treating male lower urinary tract symptoms*, Current Opinion in Urology. 24 (1) (pp 29-35), 2014

-
102. Hanna-Mitchell A.T., Birder L.A., *New insights into the pharmacology of the bladder*, Current Opinion in Urology 2008, 18 (4): 347-352
103. Imran M., Najmi A.K., Tabrez S., *Mirabegron for overactive bladder: a novel, first-in-class β 3-agonist therapy*, Urol J. 2013, 10(3):935-40
104. Jayarajan J., Radomski S.B., *Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life*, Res Rep Urol. 2013, 6:1-16
105. Kashyap M., Tyagi P., *The pharmacokinetic evaluation of mirabegron as an overactive bladder therapy option*, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2013, 9 (5): 617-627
106. Lazzeri M., Porena M., *The Challenge of the Overactive Bladder: From Laboratory to New Drugs*, EAU-EBU Update Series 2007, 5 (6): 250-258
107. Lee R.T., Bamberger M., Ellsworth P., *Impact of mirabegron extended-release on the treatment of overactive bladder with urge urinary incontinence, urgency, and frequency*, Res Rep Urol. 2013, 5:147-57
108. Marinkovic S.P., Rovner E.S., Moldwin R.M., i in., *The management of overactive bladder syndrome*, BMJ (Online) 2012, 344 (7853), Article Number: e2365
109. Osman N.I., Chapple C.R., *Overactive bladder syndrome: Current pathophysiological concepts and therapeutic approaches*, Arab Journal of Urology 2013, 11 (4): 313-318
110. Pavesi M., Devlin N., Hakimi Z., i in., *Understanding the effects on HR-QoL of treatment for overactive bladder: A detailed analysis of EQ-5D clinical trial data for mirabegron*, Journal of Medical Economics. 16 (7) (pp 866-876), 2013: July 2013
111. Sacco E., Bientinesi R., *Mirabegron: A review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder*, Therapeutic Advances in Urology 2012, 4 (6): 315-324
112. Shvarts G.Ya., Shvarts P.G., Plotnikov A.N., Savvin D.Yu., *Drugs for the treatment of overactive bladder syndrome: Present and future (A Review)*, Pharmaceutical Chemistry Journal. 46 (12): 699-706
113. Siddiqui E., *Inaccuracies in the recently published review on mirabegron*, Int Urogynecol J. 2014, 25(2):295
-

-
114. Silva J. Silva C.M. Cruz F. *Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: Do we have a standard?*, Current Opinion in Urology. 24 (1) (pp 21-28), 2014
115. Tyagi P., Tyagi V., Chancellor M., *Mirabegron: A safety review*, Expert Opinion on Drug Safety 2011, 10 (2): pp 287-294
116. Chapple C.R., Amarenco G., Lopez Aramburu M.A., i in., *A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder*, Neurourology and Urodynamics 2013, 32 (8): 1116-22
117. No authors, *Incontinence: Mirabegron effective for OAB in Japanese population*, Nat Rev Urol. 2014 Feb 18
-